

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

(JOURNAL DE MICROBIOLOGIE)

PUBLIÉES SOUS LE PATRONAGE DE M. PASTEUR

PAR

E. DUCLAUX

MEMBRE DE L'INSTITUT

PROFESSEUR A LA SORBONNE

Et un Comité de rédaction composé de MM.

**CHAMBERLAND**, chef de service à l'Institut Pasteur.

**D<sup>r</sup> GRANCHER**, professeur à la Faculté de médecine.

**METCHNIKOFF**, chef de service à l'Institut Pasteur.

**NOCARD**, professeur à l'École vétérinaire d'Alfort.

**D<sup>r</sup> ROUX**, chef de service à l'Institut Pasteur.

**D<sup>r</sup> STRAUS**, professeur à la Faculté de médecine.

QR  
I  
A475  
V.8  
1894  
PER

MUSÉUM D'HISTOIRE NATURELLE  
LABORATOIRE  
DE PATHOLOGIE VÔTOIRE  
COMPAGNIE

TOME HUITIÈME

1894

AVEC TREIZE PLANCHES

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADEMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE



8<sup>me</sup> ANNÉE

JANVIER 1894.

N° 4.

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

DÉVELOPPEMENT DU CHARBON CHEZ LE LAPIN

D'APRÈS LES TABLEAUX MICROSCOPIQUES DU FOIE ET DE LA RATE.

PAR M. WERIGO.

Dans un article précédent, (Ces Annales 1892), j'ai démontré que les bactéries charbonneuses virulentes, injectées dans le système sanguin du lapin, sont englobées par les globules blancs et par les autres cellules phagocytaires avec une rapidité extrême, dont on n'avait jusqu'ici aucune idée. Il était intéressant de savoir comment les bactéries englobées au début deviennent libres par la suite. Pour cela, il fallait étudier tous les stades du développement de la maladie charbonneuse. Cette étude est d'autant plus utile qu'il n'y a encore aucune maladie infectieuse pour laquelle les phénomènes qui se produisent dans l'organisme aient été systématiquement suivis, dès les premiers moments de l'inoculation jusqu'à la mort de l'animal.

Pour se faire une idée complète du développement d'une maladie, il faudrait évidemment étudier tous les organes des animaux tués à différents stades; pour être sûr qu'aucun stade n'a échappé à l'observation, il faudrait sacrifier un nombre considérable d'animaux. Le manque de temps m'a obligé à me borner. L'étude détaillée de la succession des phénomènes ayant pour moi une importance majeure, je me suis décidé à restreindre le nombre des organes étudiés et à augmenter autant que possible le nombre d'animaux étudiés à différents stades de la maladie. En ce qui concerne les organes, j'ai choisi le foie et la rate, que j'ai étudiés à tous les stades, et les poumons, que je n'ai examinés que chez quelques animaux.

On sait que la maladie charbonneuse se prolonge souvent chez les lapins pendant plusieurs jours. Pour en accélérer le

plus possible la marche et pour lui donner plus de régularité, j'inoculais toujours mes animaux en leur injectant, dans la veine de l'oreille, une quantité relativement très grande de bactéries. Le liquide injecté était préparé comme je l'ai dit dans mon article précédent. Je dois seulement ajouter que j'injectais dans ces nouvelles expériences le contenu d'un seul tube d'Esmarch, de sorte que la quantité de bactéries injectées était deux fois moindre qu'auparavant. Les animaux étaient tués successivement 2 1/2, 5, 7 1/2, 8, 10, 20, 40 minutes, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25 1/2, 26 1/2, 27 1/2 heures après les injections. A ces animaux j'en ai encore ajouté deux : un qui a succombé à la maladie 28 1/2 heures après l'inoculation ; l'autre que j'ai sacrifié 19 1/2 heures après l'injection, quand il était déjà dans l'agonie. Le foie et la rate ont été étudiés chez ces trente-trois animaux (je ne possède pas de préparations de la rate de l'animal tué 40 minutes après l'inoculation) ; les poumons n'ont été étudiés que chez les animaux tués 5, 8 minutes, 3, 7 et 9 heures après l'inoculation. Pour les inoculations je me servais toujours de cultures de la bactéridie charbonneuse asporogène, que m'a gracieusement remises M<sup>me</sup> Metchnikoff. Les méthodes que j'employais pour faire des préparations et les colorer sont les mêmes que celles dont je me suis servi dans mon travail précédent.

Pour me faire une idée plus précise au sujet des particularités caractéristiques de chaque stade, je ne me bornais pas seulement à un simple examen des préparations, mais je tentais toujours, dans la mesure du possible, d'exprimer tous les faits principaux par des chiffres. Pour cela, je comptais sur mes préparations du foie et de la rate : 1<sup>o</sup> le nombre total de bactéries ; 2<sup>o</sup> le nombre de bactéries englobées par les leucocytes ; 3<sup>o</sup> le nombre de bactéries normales et dégénérées. Je comptais le nombre total de bactéries le plus soigneusement possible, et notamment, je comptais sur plusieurs (3-6) préparations de chaque animal toutes les bactéries trouvées sur 300-500 champs de vision (Reichert, *Immersion homogène*, n° 8). Pour toutes les autres numérations, je notais l'état de 100-300 bactéries trouvées successivement sur quelques (2-4) préparations de chaque stade de la maladie ; je comptais encore la quantité de globules blancs qu'on trouve dans les préparations du foie et de la rate.

Comme le nombre de ces globules était, dans la plupart des cas, excessivement grand, il était presque impossible de les compter aussi soigneusement que les bactéries. C'est pourquoi je me suis borné à compter sur trois préparations de chaque stade tous les globules que j'ai rencontrés sur 30 champs de vision (10 champs de vision sur chaque préparation). Les résultats de toutes ces numérations sont insérés dans les Appendices.

Je dois faire encore quelques remarques en ce qui concerne la succession des stades de la maladie. Le charbon, chez le lapin, est, comme on le sait, une maladie des plus irrégulières : les animaux survivent à l'inoculation pendant des temps très différents. Quoique la méthode que j'employais pour les inoculations me garantit un peu contre les irrégularités excessives, je n'ai pu rendre la marche de la maladie tout à fait constante. C'est pourquoi le temps écoulé depuis l'inoculation n'a pu me servir, dans tous les cas, comme un moyen sûr pour juger des progrès qu'avait déjà faits la maladie. Il fallait donc avoir un autre moyen. Je me suis basé sur le nombre des bactéries contenues dans la rate. Nous verrons par la suite que l'organisme lutte avec succès contre les bactéries pendant un temps plus ou moins long, pendant lequel le nombre de microbes qu'on rencontre dans les organes est toujours relativement petit. La victoire décisive des bactéries se manifeste tout d'abord par l'augmentation de leur quantité dans la rate, augmentation qui progresse dans la suite jusqu'à la mort de l'animal. En utilisant ce fait, je classais les stades de la maladie de mes animaux d'après le temps écoulé depuis l'inoculation, si le nombre de bactéries dans la rate n'était pas grand, et d'après ce nombre dans les cas contraires.

J'ai étudié, comme je l'ai déjà dit, trois organes : le foie, la rate et les poumons. C'est pourquoi je divise mon article en trois parties consacrées à l'étude spéciale de chacun de ces organes. A ces trois parties, j'en ajouterai une quatrième, où je tenterai d'exposer la marche complète de la maladie, et une cinquième consacrée aux conclusions générales à tirer de tous les faits relatés dans cette étude.

## I. — PHÉNOMÈNES DANS LE FOIE.

En décrivant, dans mon article de 1892, les tableaux microscopiques du foie immédiatement après l'injection des bactéries charbonneuses, je me suis borné à indiquer qu'ils sont analogues à ceux que l'on voit après une injection de carmin. D'après cela, nous savons seulement que les bactéries sont englobées par les cellules (cellules endothéliales des vaisseaux capillaires du foie et globules blancs) avec une rapidité extrême, de sorte qu'il est difficile de trouver des bactéries libres, même quelques minutes après l'injection. Je me suis borné à cette courte indication, parce qu'elle était suffisante pour démontrer le rôle des leucocytes dans la protection du sang contre toute invasion des microbes, ce qui était alors pour moi le plus important. Une description plus détaillée est maintenant nécessaire, et je commencerai par les tableaux observés dans le foie du lapin tué 7 minutes 1/2 après l'injection. Je choisis ce stade, parce que nous y trouvons déjà bien développés presque tous les phénomènes avec lesquels nous aurons affaire pendant toute la marche de la maladie : en outre, ce stade nous permet quelques conclusions au sujet de l'origine des modifications observées.

Les modifications les plus importantes se trouvent dans les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires. Plusieurs de ces cellules sont gonflées, leur protoplasma est augmenté de volume, et parfois bourré par une grande quantité de grains de pigment, d'une couleur jaune brunâtre ou même brun foncé. C'est sur les préparations colorées par l'hématoxyline qu'apparaît le mieux le pigment. Parmi ces grains, on voit çà et là, dans le protoplasma des cellules, des globules rouges plus ou moins altérés, et, en général, tous les intermédiaires entre les globules rouges presque intacts et les grains de pigment, de sorte qu'on doit considérer ces derniers comme les résidus des globules rouges détruits dans l'intérieur du protoplasma des cellules endothéliales. Quelques-unes de ces cellules conservent encore plus ou moins leur forme normale (voir la fig. 1, pl. I), tandis que les autres, poussant des prolongements le long des vaisseaux capillaires, se présentent sous une forme étoilée irrégulière (voir les figures 2, 3, pl. I).

Outre les formes décrites, qui proviennent évidemment des cellules endothéliales, nous en trouvons d'autres beaucoup plus compliquées. Nous rencontrons notamment ça et là, dans les vaisseaux capillaires, des cellules qui, au lieu d'un, ou au plus de deux noyaux, qu'on trouve d'ordinaire dans les cellules endothéliales normales, en contiennent une quantité beaucoup plus grande — 5, 10 et plus. Ces cellules compliquées présentent les figures les plus bizarres, de sorte que leur description détaillée est tout à fait impossible. Je ferai remarquer seulement que leurs formes s'adaptent à celles des vaisseaux capillaires, qui sont ici largement dilatés. Les figures 4, 5 et 6 (pl. I) pourront donner au lecteur quelque idée de ces cellules étranges.

Quelle est l'origine de ces cellules ? Comme elles sont toutes situées dans les vaisseaux capillaires, là où dans le foie normal nous ne trouvons que les cellules endothéliales, il semble indispensable d'admettre que ces dernières prennent part à leur formation. C'est d'autant plus nécessaire que nous trouvons tous les stades intermédiaires entre les cellules endothéliales normales et les cellules polynucléaires les plus compliquées. Mais les autres éléments cellulaires doivent aussi prendre part à leur formation. En effet, si quelques cellules proviennent de la fusion des cellules endothéliales voisines ou de la division de leurs noyaux (nous trouvons parfois dans les vaisseaux capillaires, des cellules en état de division kariokinétique), ce sont seulement les cellules relativement peu compliquées, avec 2 ou 3 noyaux, qui ont cette origine; les cellules multinucléaires exigent une autre explication.

Ce qui me semble le plus probable, c'est qu'elles se forment par la fusion des cellules endothéliales avec les éléments unicellulaires du sang, leucocytes mononucléaires et lymphocytes. Les tableaux microscopiques sont complètement d'accord avec cette supposition. Nous trouvons notamment dans les cellules compliquées, à côté de plusieurs noyaux d'un caractère endothérial (grands noyaux vésiculaires faiblement colorés), un ou plusieurs noyaux plus petits et beaucoup mieux colorés, qui sont tout à fait semblables à des noyaux de leucocytes mononucléaires. Le lecteur pourra les trouver sans peine sur nos figures. On trouve encore souvent des noyaux d'un caractère inter-

médiaire, de sorte qu'on doit admettre que les noyaux des leucocytes fusionnés avec les cellules endothéliales peuvent se transformer et acquérir les propriétés des noyaux endothéliaux. On peut s'expliquer ainsi facilement l'origine de toutes les cellules endothéliales modifiées contenant plusieurs noyaux. Cette fusion des leucocytes mononucléaires avec des cellules endothéliales me semble de la plus haute importance dans la formation des cellules dont il s'agit ici. Toutefois, pour éviter les malentendus possibles, je désignerai, dans la suite, toutes les cellules modifiées comme *macrophages hépatiques*, parmi lesquels je distinguerai *les macrophages hépatiques simples* à un noyau, et *les macrophages hépatiques compliqués* à plusieurs noyaux. Je conserverai le nom de *cellules endothéliales* pour celles qui sont tout à fait normales et qui n'ont encore subi aucune modification bien caractérisée.

En ce qui concerne la fréquence des différentes formes des macrophages hépatiques, je dois faire remarquer que les formes compliquées avec une grande quantité de noyaux sont relativement rares : la plupart des macrophages ne contiennent que deux ou trois noyaux. Il est à peine nécessaire de mentionner que nous trouvons partout beaucoup de cellules tout à fait normales à côté des macrophages hépatiques, c'est-à-dire des cellules endothéliales modifiées.

Cette description des macrophages hépatiques n'est pas encore complète, parce que nous avons laissé jusqu'ici de côté les relations de ces cellules avec les leucocytes poly-nucléaires. Les différentes formes de ces relations sont exposées dans mon article précédent, à l'endroit où j'ai décrit les phénomènes qui se passent dans le foie après les injections de carmin ; j'y ai mentionné que les mêmes formes s'observent aussi après les injections de bactéries. En effet, les macrophages hépatiques (simples et compliqués) englobent souvent plus ou moins de leucocytes, qui sont tantôt vides, tantôt contenant des bactéries englobées (ici et dans la suite, je comprendrai toujours sous le nom de leucocytes ou de globules blancs les leucocytes poly-nucléaires). L'englobement des leucocytes est, dans la plupart des cas, tout à fait complet, de sorte que les leucocytes sont entourés par le protoplasma des macrophages (voir fig. 3, 5, 6, pl. I), ce qui est bien visible, parce que le protoplasma des

macrophages se colore beaucoup mieux que celui des leucocytes. Dans les cas où les leucocytes englobés contiennent dans leur intérieur des bactéries, on observe souvent qu'une partie de la bactérie est située encore dans l'intérieur du leucocyte, tandis qu'une autre se trouve déjà dans le protoplasma du macrophage (voir fig. 3, pl. I). Dans quelques cas, relativement très rares, il est vrai, on trouve un leucocyte fusionné avec un prolongement du macrophage, et la bactérie logée le long de ce prolongement, contenue ainsi simultanément dans le protoplasma du leucocyte et dans celui du macrophage (voir fig. 2, pl. I). On peut expliquer des tableaux de ce genre en admettant que les leucocytes transfèrent les bactéries englobées aux macrophages, explication que j'ai appliquée, dans mon article précédent, aux phénomènes analogues après les injections de carmin.

Quel est le sort des leucocytes englobés par les macrophages? Deviennent-ils libres après avoir transmis leurs bactéries, ou périssent-ils dans le protoplasma du macrophage en secondant ainsi son accroissement ultérieur? Les tableaux observés ne permettent pas de donner une réponse sûre à ces questions<sup>1</sup>. Je puis seulement mentionner que la plupart des leucocytes englobés présentent un aspect complètement normal : les signes évidents de leur destruction ne s'observent que très rarement.

*Bactéridies.* — Passant maintenant aux bactéries qu'on trouve dans le foie, nous devons tout d'abord noter comme une règle générale que les bactéries, sauf celles qui sont englobées par des leucocytes, se trouvent presque toujours dans l'intérieur des cellules endothéliales modifiées, c'est-à-dire dans l'intérieur des macrophages hépatiques. Il est vrai que nous trouvons parfois les bactéries dans des cellules endothéliales presque normales ; mais ces cas sont relativement très rares. C'est pourquoi nous devons admettre

1. Dans mon article précédent, j'ai admis que les globules blancs, après avoir transmis leur carmin aux cellules endothéliales, deviennent libres et entrent de nouveau dans la circulation générale. Je ferai remarquer ici que cette explication, quoique la plus probable, n'est pas absolument indispensable. Il se peut aussi que tout aboutisse à la destruction définitive des globules dans l'intérieur des macrophages. A propos, je ferai remarquer encore que la plupart des tableaux décrits ci-dessus peuvent être retrouvés dans le foie des lapins qui ont reçu des injections de carmin. Mais dans ce dernier cas, ils sont beaucoup plus rares et beaucoup moins compliqués qu'après les injections de bactéries.

que la modification des cellules endothéliales est une réaction cellulaire due aux bactéries englobées : les cellules se modifient pour être plus appropriées à la lutte contre ces bactéries.

Nous pouvons nous convaincre de l'existence d'une lutte entre les cellules et les bactéries en étudiant de plus près l'état de ces dernières. Et, en effet, à côté des bactéries tout à fait normales, c'est-à-dire colorées en bleu intense et pourvues de contours nets et réguliers, nous en trouvons d'autres faiblement colorées avec des contours plus ou moins irréguliers. Nous trouvons ensuite des bactéries dont la coloration est encore plus déficiente : ces bactéries ne se colorent que par places, et se présentent sous l'aspect singulier d'un amas de grains bleus rangés en ligne et inégalement colorés. Enfin, nous trouvons ça et là quelques grains qui ne peuvent être considérés comme les débris des bactéries qu'en les comparant aux autres formes que je viens de décrire. En un mot, nous trouvons ici les tableaux déjà souvent observés, et qui sont toujours considérés comme les différents stades de la dégénérescence des bactéries dans l'intérieur des phagocytes. Comme ces formes font presque complètement défaut dans les cultures injectées, et se trouvent partout dans nos préparations du foie, nous devons reconnaître que les macrophages hépatiques possèdent une énergie extraordinaire pour la destruction définitive des bactéries englobées : sept minutes et demie suffisent pour que leur destruction soit déjà très avancée. Il est probable que l'activité des macrophages dans cette voie se rattache d'une manière quelconque à la destruction des globules rouges : partout où nous trouvons des bactéries en voie de dégénérescence, nous trouvons aussi des grains de pigment qui entourent, souvent plus ou moins complètement, les bactéries, comme on peut le voir sur les figures 1, 4, 5, etc.

Pour terminer la description des phénomènes qu'on observe dans le foie, sept minutes et demie après l'injection des bactéries, je dois rappeler au lecteur qu'une grande quantité de bactéries se trouvent encore, dans le foie, englobées par les leucocytes, comme cela est décrit dans mon article précédent : 20 0/0 à 30 0/0 du nombre total de bactéries se trouvent dans cet état<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Dans mon article précédent, où je n'ai pas fait de numérations spéciales, je crovais que ce nombre est encore plus grand et qu'il atteint la moitié du nombre total de bactéries.

Un certain nombre de bactéries contenues dans les leucocytes sont aussi dans un état de dégénérescence plus ou moins marquée. Mais ce nombre est beaucoup inférieur à celui que contiennent les macrophages hépatiques; ce qui prouve que les leucocytes, quoique capables de digérer les bactéries englobées, sont toutefois plus faibles que les macrophages. Nous comprendrons alors pourquoi les leucocytes cèdent ordinairement leurs bactéries aux macrophages.

Passant à présent à la description des phénomènes que l'on observe pendant toute la marche de la maladie, je commencerai par les variations du nombre de bactéries aux différents stades.

Le lecteur trouvera dans les Appendices les chiffres que j'ai obtenus en comptant les bactéries sur les préparations de tous mes lapins. Ici, je me bornerai seulement à présenter une courbe que j'ai construite d'après ces chiffres, et dont l'abscisse correspond aux différents stades, tandis que les ordonnées représentent le nombre de bactéries sur dix champs de vision des préparations de chaque stade. Les différents stades sont distribués d'après les principes que j'ai déjà développés auparavant. Pour que le lecteur puisse savoir à quel animal correspond un stade donné, je donne ci-dessous un petit tableau où, à côté des numéros des stades, je donne le temps qui s'est écoulé depuis l'injection jusqu'au moment où l'animal a été sacrifié.

Temps	2 1/2',	5',	7 1/2',	10',	15',	20',	40',	1 h.,	2 h.,	3 h.,
N <sup>o</sup> s des stades.								4,	2,	3.

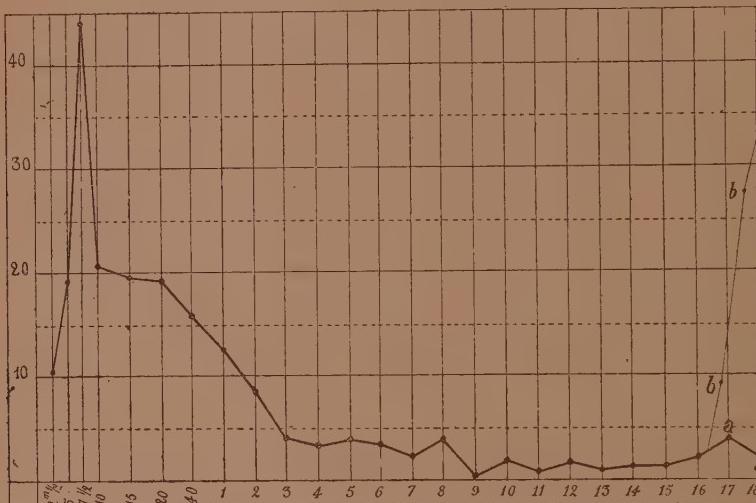
Temps	4 h.,	6 h.,	8 h.,	10 h.,	12 h.,	14 h.,	13 h.,	14 h.,	17 h.,
N <sup>o</sup> s des stades.	4,	5,	6,	7,	8,	9,	10,	11,	12,

Temps	18 h.,	19 h.,	26 1/2 h.,	15 h.,	25 1/2 h.,	9 h.,	20 h.,	7 h.,	
N <sup>o</sup> s des stades	13,	14,	15,	16,	a	b	a	b	
					17,		18,		

Temps	21 h.,	27 1/2 h.,	16 h.,	19 1/2 h.,	(agonie),	28 1/2 h.	(mort)
N <sup>o</sup> s des stades	19,	20,	21,	22,			23.

Au sujet de cette courbe, je dois faire remarquer que chacun de ces stades se rapporte à un seul animal, sauf les stades 17 et 18, où j'ai cru nécessaire d'en placer deux que j'ai désignés par *a* et *b*. J'ai fait cela parce que les animaux *b* m'ont présenté quelques particularités qui leur feront une place à part, quand nous décrirons les phénomènes qui se passent dans la rate. La

partie initiale de la courbe qui correspond à la première heure après l'injection est agrandie dans la direction de l'abscisse, afin de rendre plus facile la lecture des modifications qui se produisent très rapidement pendant cette heure.



D'après notre courbe, nous voyons que le nombre de bactéries dans le foie, après avoir atteint son maximum sept minutes et demie après l'injection, s'abaisse très rapidement pour rester à un niveau très bas pendant presque toute la marche de la maladie (jusqu'au 16<sup>e</sup> stade). Enfin (dès le 17<sup>e</sup> stade), on observe une augmentation du nombre des bactéries, qui va sans cesse progressant d'une marche rapide jusqu'à la mort de l'animal, où elles deviennent déjà innombrables. Ces derniers stades, caractérisés par une très grande quantité de bactéries dans le foie, ne pouvaient pas être représentés sur notre courbe, et le lecteur qui voudra les suivre plus complètement pourra trouver les chiffres correspondants dans les Appendices.

Nous pouvons ainsi diviser la maladie en trois périodes : 1<sup>o</sup> la période de l'abaissement progressif du nombre des bactéries, qui dure jusqu'à la 4<sup>e</sup> heure après l'injection (4<sup>e</sup> stade); 2<sup>o</sup> la période stationnaire jusqu'au 16<sup>e</sup> stade; et enfin, 3<sup>o</sup> la période de l'accroissement du nombre des bactéries, depuis le 16<sup>e</sup> stade jusqu'à la mort de l'animal. Nous nous servirons, dans la suite, de cette division de la marche de la maladie.

Nous avons vu précédemment que les bactéries qu'on trouve dans le foie, sept minutes et demie après l'injection, sont déjà presque toutes englobées par des cellules. On observe le même fait pendant les deux premières périodes de la maladie : toutes les bactéries se trouvent englobées soit par des macrophages hépatiques, soit par les globules blancs ; les bactéries sûrement libres font complètement défaut. Elles n'apparaissent qu'au commencement de la troisième période ; leur quantité, qui est d'abord très petite, augmente de plus en plus, de sorte que, pendant les 22<sup>e</sup> (agonie) et 23<sup>e</sup> (mort) stades, presque toutes les innombrables bactéries qu'on trouve dans le foie sont libres.

Pendant la première période de la maladie, la plupart des bactéries sont englobées par les macrophages hépatiques : la quantité de bactéries dans les globules blancs est beaucoup plus petite. Avec le temps, cette relation change, de sorte que, pendant la période stationnaire, la quantité de bactéries, englobées par les leucocytes, égale et parfois dépasse la quantité correspondante dans les macrophages. Cette relation dure pendant toute la période stationnaire, sauf pendant son dernier stade, où nous observons un brusque abaissement de la quantité de bactéries dans les leucocytes. Dès ce moment et jusqu'à la fin de la maladie, les bactéries englobées se trouvent presque exclusivement dans les macrophages.

Les bactéries que nous rencontrons dans le foie pendant tous les stades de la maladie se présentent à des états très différents. A côté des bactéries tout à fait normales, nous en trouvons d'autres qui, en conservant encore leur forme, présentent quelques anomalies : tantôt elles sont plus ou moins amincies ou raccourcies, tantôt leurs contours et leur coloration sont plus ou moins irréguliers (bactéries en voie de dégénérescence). Enfin nous trouvons des bactéries complètement dégénérées. Les bactéries normales, qui constituent la presque totalité de celles qu'on trouve dans le foie immédiatement après l'injection, deviennent de plus en plus rares, de sorte que pendant la période stationnaire elles ne font qu'une très petite fraction du nombre total. Ainsi, par exemple, dans le stade 9<sup>e</sup> (11 heures après l'injection), nous ne trouvons que 2 0/0 de bactéries normales ; toutes les autres sont en voie de dégénérescence plus ou

moins manifeste. En comparant la quantité totale de bactéries qu'on trouve pendant ce stade (0,8 bactéries sur 10 champs de vision) avec la quantité maxima que nous avons trouvée sept minutes et demie après l'injection (43 bactéries sur 10 champs de vision), nous pouvons évaluer facilement que, pendant onze heures de séjour des bactéries dans le foie, il ne reste à l'état normal que 1/2,500 de leur nombre primitif. Depuis les derniers stades de la période stationnaire, le pourcentage des bactéries normales commence à augmenter; cette augmentation progressive dure pendant toute la troisième période de la maladie, de sorte que, pendant les stades qui précèdent immédiatement la mort de l'animal, presque toutes les bactéries sont déjà tout à fait normales : le pourcentage de bactéries dégénérées est presque impossible à déterminer.

Nous voyons, d'après la description donnée, que les stades médians de la période stationnaire (9<sup>e</sup> stade et stades voisins) doivent être considérés comme ceux où l'organisme a fait de son mieux dans la lutte avec les bactéries, et après lesquels la maladie commence à devenir de plus en plus grave. Cette aggravation se manifeste par l'accroissement du nombre total de bactéries et du pourcentage de bactéries normales. Mais elle devient encore plus manifeste, si nous comparons les formes des bactéries normales du commencement et de la fin de la période stationnaire. Tandis que les bactéries du commencement de cette période sont tout à fait semblables à celles qui ont été injectées et que nous trouvons immédiatement après l'injection, les bactéries de la fin se présentent parfois sous forme de longs filaments, comme le montrent par exemple les figures 7 et 8, qui correspondent au premier stade de la troisième période (16<sup>e</sup> stade — quinze heures après l'injection) : ici les bactéries sont évidemment en état de multiplication. Cette forme des bactéries, très rare pendant les derniers stades de la période stationnaire, devient, pendant la troisième période, de plus en plus nombreuse, et se trouve à la fin de la maladie la forme prédominante ou même presque unique.

Les bactéries normales se trouvent englobées tantôt par les macrophages hépatiques, tantôt par les globules blancs, sans qu'il soit possible de déterminer dans quelles cellules elles se trouvent d'une manière prédominante. Seulement, dès la fin de

la période stationnaire, où la quantité de bactéries englobées par les leucocytes diminue brusquement, la quantité de bactéries normales dans les leucocytes diminue aussi : presque toutes les bactéries (sauf les bactéries libres) sont à présent englobées par les macrophages. En ce qui concerne les bactéries dégénérées, nous remarquons, pendant toute la marche de la maladie, une prédominance manifeste des bactéries englobées par les macrophages, ce qui est complètement d'accord avec la conclusion que nous avons tirée précédemment : à savoir que les macrophages hépatiques sont beaucoup mieux appropriés que les leucocytes pour la lutte avec les bactéries.

Voilà les faits principaux relatifs aux bactéries, pendant toute la marche de la maladie. Avant de pousser plus loin, je crois utile d'essayer d'expliquer les phénomènes observés. Quoique les faits dont nous disposons jusqu'à présent soient encore peu nombreux, leur explication est néanmoins possible, surtout si nous avons en vue ce que donne l'étude des autres organes que nous ferons dans les chapitres suivants. Au cours de cette explication, nous aurons encore l'occasion de mentionner quelques faits qui ne pouvaient pas trouver une place convenable dans la description précédente.

Le fait le plus caractéristique de la première période de la maladie, c'est une diminution progressive et régulière du nombre de bactéries dans le foie. D'après tous les faits décrits jusqu'ici, nous pouvons affirmer que cette diminution est due à leur destruction, soit par les macrophages hépatiques, soit par les globules blancs. D'après notre courbe du nombre total de bactéries dans le foie, nous pourrions penser que la destruction des bactéries devient de plus en plus pénible. Mais cette conclusion est loin d'être fondée. Il doit se produire un ralentissement dans la destruction des bactéries (les bactéries qui ne sont pas encore détruites à un moment donné doivent être en général plus résistantes), mais il est toutefois beaucoup moins considérable que ne le fait voir notre courbe. En effet, il est invraisemblable que l'afflux des bactéries dans le foie ne dure que jusqu'au moment où nous y trouvons le maximum de leur nombre (sept minutes et demie après l'injection). Tout au contraire, nous verrons, dans la suite, que cet afflux se prolonge pendant toute la marche de la maladie, en s'effectuant presque exclusivement par les leucocytes

chargés de bactéries. Ainsi les bactéries que nous trouvons pendant un stade donné se composent : *a)* de bactéries qui y sont depuis le moment où leur nombre dans le foie était maximum, et *b)* de toutes les bactéries qui ont été transportées dans le foie plus tard, jusqu'au moment de l'observation, et dont la destruction n'est pas encore accomplie. Il est évident que les bactéries *b*, en augmentant le nombre total de bactéries sur chaque stade, doivent masquer considérablement la vitesse de leur destruction.

Ainsi nous pouvons nous faire une idée assez précise au sujet des phénomènes qui se passent dans le foie pendant la première période de la maladie. Les bactéries injectées et encore libres, emportées par le courant sanguin à travers le foie, y sont englobées directement par les macrophages, qui s'emparent aussi d'une quantité plus ou moins grande de bactéries apportées par les leucocytes. Ce phénomène d'élimination des bactéries du sang circulant par le foie dure tant que se produit l'afflux des bactéries dans le foie. En même temps, la destruction rapide des bactéries s'opère sans cesse et les rend en peu de temps complètement invisibles. Il est compréhensible que, de ces deux processus simultanés, doivent résulter des variations du nombre de bactéries pareilles à celles de notre courbe.

En ce qui concerne la période stationnaire de la maladie, nous pouvons la considérer, d'après tout ce que nous venons de dire, comme une période d'équilibre mobile entre les quantités de bactéries apportées et détruites dans le foie pendant un temps donné. Il me semble que c'est là la seule manière de voir, d'après les faits que nous avons observés pendant cette période. En effet, nous avons vu que la quantité de bactéries normales est ici toujours très petite : presque toutes les bactéries sont en état de dégénérescence marquée. Si nous considérons la vitesse extrême avec laquelle les bactéries dégénérées deviennent invisibles, nous ne pourrons expliquer la constance du nombre de bactéries, qui caractérise la période stationnaire, qu'en admettant qu'il y a un afflux constant de bactéries nouvelles, remplaçant aussitôt celles qui sont détruites. Par conséquent, beaucoup des bactéries qu'on trouve à chaque stade doivent être considérées comme apportées dans le foie immédiatement avant l'observation. Le fait qu'une grande partie des bactéries qu'on

rencontre sur les préparations, pendant la période stationnaire, se trouvent dans les leucocytes, est aussi complètement d'accord avec cette manière de voir : étant donné la grande rapidité d'englobement des bactéries, nous devons admettre que les bactéries libres n'existent pas dans le sang pendant cette période, et que celles qui sont apportées dans le foie par le courant sanguin y sont transportées par les leucocytes.

Dans notre description, nous avons tenté d'évaluer quelle fraction des bactéries arrêtées par le foie reste à l'état normal. En comparant le nombre maximal de bactéries qu'on trouve immédiatement (sept minutes et demie) après l'injection, avec la quantité de bactéries normales pendant le 9<sup>e</sup> stade de la maladie (onze heures après l'injection, milieu de la période stationnaire), nous avons conclu qu'il ne reste à ce moment à l'état vivant que 1/2,500 de la quantité primitive. Nous voyons à présent que cette conclusion n'est pas exacte. D'un côté, la quantité *maxima* de bactéries trouvées pendant un stade quelconque ne peut être considérée comme une mesure exacte de la quantité *totale* de bactéries arrêtées par le foie (cette dernière peut beaucoup dépasser la première); d'un autre côté les bactéries normales que nous trouvons dans les différents stades de la période stationnaire ne sont pas nécessairement les résidus de celles à qui nous avons eu affaire auparavant, mais elles ont pu être transportées dans le foie immédiatement avant le moment de l'observation. Nous voyons donc que la quantité de bactéries restées dans le foie à l'état vivant ne peut être que presque infiniment petite. Il est plus probable qu'il ne reste pas du tout de bactéries vivantes dans le foie, tant que cet organe conserve encore son état normal, et que toutes les bactéries, arrêtées par le foie, y sont inévitablement détruites. A ce point de vue, le foie du lapin est un organe, pour ainsi dire, naturellement immunisé contre les bactéries charbonneuses.

Cette immunité du foie ne dure pas pendant toute la maladie. Dès la troisième période, elle est déjà plus ou moins troublée, comme le démontrent les formes des bactéries, qui se trouvent évidemment à l'état de multiplication rapide. Mais, en nous appuyant sur les faits qui seront décrits dans les autres chapitres de notre article, nous pouvons démontrer facilement que ce trouble n'est pas aussi grand qu'on pourrait le croire d'après les tableaux microscopiques. Nous verrons notamment que, pen-

dant les derniers stades de la période stationnaire, et surtout pendant la troisième période de la maladie, les bactéries transportées dans le foie par le courant sanguin changent complètement d'aspect ; au lieu d'être englobées par les leucocytes, elles sont libres et en voie de multiplication rapide. Outre cela, le nombre de bactéries transportées augmente de plus en plus. Nous pouvons alors comprendre la présence dans le foie de bactéries en voie de multiplication, au moins pendant les premiers stades de la troisième période de la maladie, sans qu'il soit nécessaire d'admettre que les macrophages hépatiques soient plus ou moins affaiblis. En effet, il n'est pas rare de trouver des bactéries qui, d'après leur aspect, étaient certainement auparavant à l'état de multiplication, et qui se trouvent néanmoins complètement détruites dans l'intérieur des macrophages. La figure 9 (pl. II) nous présente un cas pareil. Que le foie continue de détruire les bactéries avec succès, cela est aussi démontré par le pourcentage encore relativement grand de bactéries dégénérées. Que ce pourcentage soit moins considérable que pendant les stades précédents, cela s'explique suffisamment par l'augmentation de la quantité de bactéries normales transportées dans le foie.

On peut donc affirmer qu'il n'y a eu multiplication des bactéries dans l'intérieur des macrophages que lorsque leur nombre y est trop grand pour qu'on les suppose apportées par le courant sanguin. Or, des cellules pareilles ne se trouvent qu'exceptionnellement pendant les derniers stades de la période stationnaire et les premiers stades de la troisième période de la maladie. Les macrophages remplis de bactéries n'apparaissent que vers le milieu de cette troisième période, lorsque les bactéries commencent évidemment à rester maîtresses du champ de bataille, comme le démontrent par exemple les figures 10 et 11, qui correspondent au 20<sup>e</sup> stade de la maladie (vingt-sept heures et demie après l'injection). Les tableaux de ce genre deviennent vers la fin de la maladie de plus en plus fréquents. Mais il est facile de démontrer que, même alors, la majorité des bactéries qu'on trouve dans le foie proviennent de celles qui ont été transportées par le courant sanguin. En étudiant notamment nos préparations sous un faible grossissement, nous remarquons tout de suite que les bactéries sont distribuées dans l'organe d'une manière singulière : elles sont concentrées de préférence autour des lobules hépa-

tiques, et leur nombre diminue progressivement vers les veines centrales où, dans la plupart des cas, nous n'en trouvons point. Ce mode de distribution des bactéries s'observe même dans le foie du lapin qui a succombé vingt-huit heures et demie après l'inoculation. Il est évident qu'une distribution pareille ne peut être expliquée que par la faculté du foie d'arrêter toutes les bactéries qui y sont transportées par le sang.

Mais si le foie continue d'arrêter les bactéries, il ne les détruit plus ; les bactéries se multiplient sans obstacles dans l'intérieur des macrophages qui les ont englobées. Les macrophages, envahis par les bactéries, périssent en ne laissant que des débris difficilement reconnaissables, et les bactéries, devenues libres et se multipliant tantôt dans les vaisseaux capillaires, tantôt dans le sang des vaisseaux d'un plus grand calibre, nous donnent les tableaux bien connus du foie des animaux ayant succombé au charbon. Il est bon de signaler que les leucocytes, très abondants à ce moment dans le foie au milieu des bactéries, ne contiennent que très rarement des bactéries englobées.

Tous ces phénomènes conduisent évidemment à une issue funeste. Les bactéries remplissent le foie quand l'animal meurt.

*Modifications histologiques.* — Pour terminer cette étude du foie il me reste encore à exposer les modifications histologiques qui caractérisent toute la marche de la maladie.

Je commencerai par les macrophages hépatiques.

En étudiant les préparations du lapin tué sept minutes et demie après l'injection, nous avons déjà fait connaissance avec les différentes formes de ces cellules. Nous avons dit aussi que les mêmes tableaux se répètent pendant toute la marche de la maladie, avec quelques modifications plus ou moins importantes. Une de ces modifications consiste en ce que, pendant les stades où le nombre de bactéries dans le foie est devenu très petit, la plupart des macrophages hépatiques n'en contiennent plus. Il est évident que les bactéries englobées auparavant ont été complètement détruites. Cette conclusion est d'autant plus nécessaire que nous trouvons toujours des macrophages avec les bactéries à un si haut degré de dégénérescence, qu'elles sont à peine reconnaissables.

En ce qui concerne la quantité de macrophages hépatiques

aux différents stades de la maladie, elle varie peu. Ces cellules se trouvent chez tous nos animaux, et toujours en quantité relativement faible. Leur nombre augmente un peu seulement vers le commencement de la troisième période de la maladie, par suite d'une augmentation parallèle du nombre de bactéries. Vers la fin de la maladie, leur nombre diminue de nouveau, probablement parce qu'elles ont été à présent détruites par les bactéries. Les macrophages simples, c'est-à-dire les cellules endothéliales peu modifiées, se trouvent, pendant les premières dix minutes après l'injection, en quantité très considérable. Ensuite, leur nombre décroît au fur et à mesure de la diminution de la quantité de bactéries; ce qui nous laisse conclure que les petites modifications subies par ces cellules disparaissent promptement après la destruction complète des bactéries englobées. A la troisième période de la maladie, la quantité de macrophages simples augmente de nouveau pour subir, vers la fin de la maladie, une diminution nouvelle, qui est due probablement aussi à la destruction des cellules par des bactéries en voie de multiplication rapide.

Je dois dire encore quelques mots au sujet de la quantité du pigment, qu'on trouve dans l'intérieur des macrophages. Nous avons vu précédemment qu'il est déjà très abondant chez le lapin tué sept minutes et demie après l'injection; il est encore plus abondant chez le lapin tué dix minutes après l'inoculation. Nous observons chez ce lapin un phénomène très intéressant : le pigment qui, pendant le stade précédent, était entièrement enfermé dans les macrophages, se trouve à présent aussi dans les cellules hépatiques. Pendant le stade suivant, c'est-à-dire chez le lapin tué quinze minutes après l'injection, la quantité de pigment est devenue déjà beaucoup moins considérable; et plus tard (vingt minutes), nous n'en trouvons que des quantités très faibles. Pendant la marche ultérieure de la maladie, nous trouvons le pigment dans les macrophages et dans les cellules hépatiques, en quantité toujours relativement petite et en même temps très variable. Seulement, vers le commencement de la troisième période de la maladie, nous observons une augmentation considérable de sa quantité, de sorte que les tableaux que nous trouvons ici peuvent être mis à côté de ceux que nous observons dans les premiers stades suivant immédiatement l'injection.

Vers la fin de la maladie, la quantité de pigment diminue considérablement.

Quelle signification peut-on attribuer à l'apparition du pigment dans les macrophages et dans les cellules hépatiques? Nous ne pouvons pas répondre à cette question. Il est seulement évident que la destruction des globules rouges dans les macrophages, le transport des grains de pigment, formés à la suite de cette destruction, dans les cellules hépatiques, ainsi que leur disparition rapide de l'intérieur de ces dernières, tout cela nous prouve qu'après l'injection des bactéries, le foie devient le siège de processus chimiques très intenses. L'augmentation de volume des cellules hépatiques, observée sur plusieurs stades, plaide aussi en faveur de cette conclusion. Il est probable que les substances nocives pour les bactéries, qui aident aux cellules à lutter contre les bactéries avec un si grand succès, sont élaborées dans le foie à la suite de ces processus.

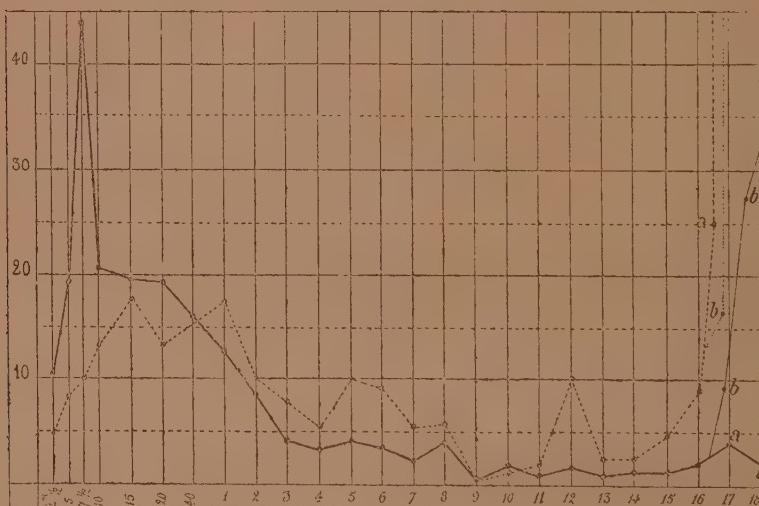
Pour finir cet exposé, il ne me reste qu'à mentionner les variations du nombre des leucocytes qu'on trouve dans le foie pendant les différents stades. En ce qui concerne les détails, je renverrai le lecteur à l'Appendice, et je dirai seulement que le premier maximum du nombre de leucocytes coïncide strictement avec le maximum du nombre de bactéries dans le foie, c'est-à-dire qu'on l'observe sept minutes et demie après l'injection. Leur nombre diminue ensuite rapidement, pour s'élever de nouveau vers la première heure après l'injection. Dès ce moment, la quantité de globules blancs, en présentant des variations irrégulières et très considérables, reste toujours plus ou moins élevée. Pendant le premier maximum du nombre de leucocytes, leur distribution dans le foie est très irrégulière : tantôt nous ne trouvons presque pas de leucocytes, tantôt ils abondent dans les vaisseaux capillaires et interlobulaires, en formant des agglomérations parfois très considérables. Pendant ce temps nous ne trouvons, sur les coupes des grands vaisseaux, presque pas de leucocytes, ce qui nous prouve que ces derniers se sont en effet arrêtés dans le foie. Pendant les stades plus éloignés, la distribution des globules blancs change considérablement. Nous les trouvons à présent partout : ils abondent et dans les vaisseaux capillaires et dans les vaisseaux interlobulaires et, enfin, dans le sang des grands vaisseaux du foie. Il est évident qu'il s'agit à présent d'une leu-

cocytose générale, développée sous l'influence des bactéries injectées. Cette leucocytose, bien marquée pendant toute la maladie, s'accentue surtout vers sa fin, où nous trouvons parfois les vaisseaux bourrés de leucocytes.

Je passe à présent à la description des phénomènes dans la rate.

## II. — PHÉNOMÈNES DANS LA RATE

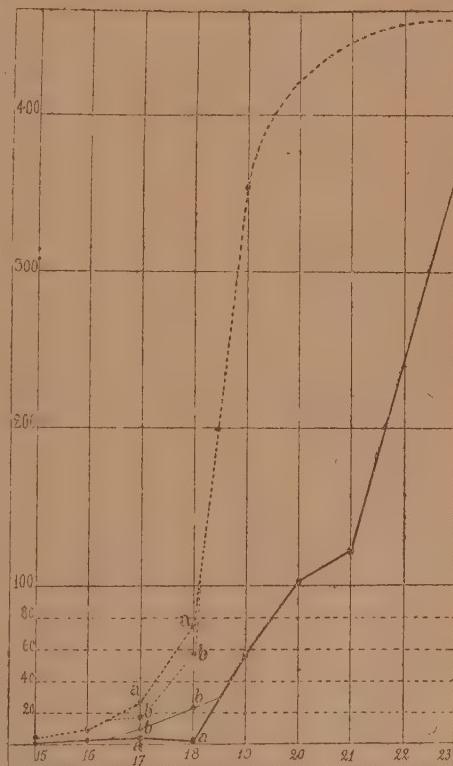
Je commencerai en donnant la courbe du nombre de bactéries trouvées dans la rate pendant toute la marche de la maladie. Pour pouvoir mieux préciser les différences qu'on observe à ce sujet entre le foie et la rate, je présente en même temps de nouveau la courbe du nombre de bactéries dans le foie. Cette dernière est représentée par une ligne continue et la première par une ligne pointillée.



Nous voyons par ces courbes que la marche de la maladie, d'après le nombre de bactéries dans la rate, peut être aussi divisée en trois périodes bien distinctes, correspondant complètement à celles que nous avons établies auparavant d'après le nombre de bactéries dans le foie. Néanmoins, nous observons ici beaucoup de différences dans toutes les périodes.

En ce qui concerne la première, nous remarquons que le

nombre de bactéries s'accroît dans la rate beaucoup moins vite que dans le foie, immédiatement après l'injection : le maximum n'est atteint que quinze minutes après, au lieu de sept minutes et demie dans le foie. En outre, ce maximum est beaucoup moins élevé. Ce maximum atteint, le nombre de bactéries ne diminue pas rapidement comme dans le foie, mais reste plus ou moins élevé, de sorte que, pendant le premier stade (une heure après l'injection), le nombre de bactéries dans la rate est déjà plus considérable que dans le foie. Dès ce moment commence la diminution progressive de la quantité de bactéries, qui surpasse cependant toujours la quantité correspondante dans le foie. Pendant la période stationnaire (depuis le 5<sup>e</sup> jusqu'au 15<sup>e</sup> stade), nous observons dans la rate des variations assez considérables du nombre de bactéries, qui reste toujours (sauf les 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> stades) au-dessus de celui du foie. La troisième période de la maladie est caractérisée par une brusque augmentation du nombre de bactéries, qui deviennent innombrables en peu de temps. Il est bon d'observer que les bactéries sont déjà très abondantes dans la rate, quand dans le foie elles sont encore presque aussi rares que pendant la période stationnaire. Pour permettre au lecteur de se faire une idée de la marche relative de l'accroissement du nombre de bactéries dans le foie et dans la rate pendant cette troisième période de la maladie, je donne ci-dessous des courbes que j'ai construites sur une échelle beaucoup plus petite que les courbes précédentes.



Nous voyons, par ces courbes, que l'augmentation du nombre de bactéries, qui commence dans la rate beaucoup plus tôt que dans le foie, suit en même temps une marche beaucoup plus rapide, de sorte que la différence entre les nombres de bactéries dans le foie et dans la rate augmente de plus en plus. Seulement, vers la fin de la maladie, quand le nombre de bactéries semble être devenu constant dans la rate et continue à augmenter dans le foie, cette différence s'efface un peu, mais elle reste encore bien accentuée.

Nos courbes nous montrent aussi pourquoi il était nécessaire de représenter les stades 17 et 18 par deux animaux : les lapins *b* ont montré dans leur foie beaucoup plus et dans leur rate beaucoup moins de bactéries que les lapins *a*. Il est évident que ces lapins ne pouvaient pas être rangés parmi les autres, et devaient occuper une place spéciale.

Les bactéries que nous trouvons dans la rate pendant la première période de la maladie sont toutes englobées par les cellules (leucocytes et cellules de la pulpe) ; en tout cas, nous ne trouvons pas de bactéries qui soient sûrement libres. A cet égard les phénomènes dans la rate concordent complètement avec ceux du foie. Mais, pendant la période stationnaire, contrairement à ce que nous savons pour le foie, nous trouvons déjà, dès les premiers stades, des bactéries sûrement libres. Ces bactéries pourtant ne sont pas nombreuses : elles ne font toujours qu'une minorité du nombre total de bactéries dans la rate. Dès la troisième période de la maladie, le nombre de bactéries libres augmente rapidement. Quoique les bactéries libres se trouvent à présent aussi dans le foie, leur nombre dans la rate est, pendant tous les stades, beaucoup plus considérable.

Immédiatement après l'injection, presque toutes les bactéries se trouvent dans la pulpe de la rate, et seulement une quantité relativement très petite est englobée par les leucocytes. Par la suite, le nombre de bactéries dans les leucocytes augmente de plus en plus, de sorte que, 20 minutes après l'injection, nous trouvons déjà la majorité des bactéries dans l'intérieur des globules blancs. Dès ce stade, le pourcentage des bactéries dans les leucocytes reste toujours très élevé pendant les deux premières périodes de la maladie. Dès le dernier stade de la période stationnaire, nous trouvons, dans la rate ainsi que dans le foie, un abais-

sement brusque du nombre de bactéries dans les leucocytes. Pendant la troisième période, leur nombre devient tout à fait minime.

Nous trouvons déjà très tôt, dans la rate ainsi que dans le foie, les bactéries en état de dégénérescence plus ou moins manifeste. Mais leur nombre, surtout pendant la première heure après l'injection, est toujours beaucoup moins considérable que dans le foie. Pour mieux comparer les phénomènes dans ces deux organes, il est plus avantageux de recourir à la comparaison du nombre de bactéries normales, c'est-à-dire des bactéries qui ont échappé au pouvoir bactéricide des cellules. Le nombre de ces bactéries, pendant la première période, est toujours plus grand dans la rate, mais la différence en général n'est pas encore bien marquée : elle ne le devient que pendant la période stationnaire. Nous savons déjà que, pendant cette période, le pourcentage des bactéries normales dans le foie est toujours petit et parfois même très petit. Dans la rate, au contraire, il est toujours plus ou moins élevé. Ainsi, en calculant le pourcentage moyen pour tous les stades de la période stationnaire, nous trouvons pour le foie et pour la rate les nombres suivants : 10,7 0/0 de bactéries normales dans le foie et 33,4 0/0 dans la rate. Pendant la troisième période de la maladie, nous observons, dans la rate ainsi que dans le foie, une augmentation de la quantité relative de bactéries normales, mais cette quantité est toujours beaucoup plus élevée dans la rate.

Les bactéries normales se trouvent tantôt dans les cellules et tantôt elles sont complètement libres. *Toutes les bactéries libres sont toujours à l'état normal*, il n'y a pas parmi elles de bactéries dégénérées. *Les bactéries dégénérées se rencontrent au contraire toujours dans l'intérieur des cellules*, soit dans les cellules de la pulpe splénique, soit dans les leucocytes. Il est bon de signaler que nous trouvons la majorité des bactéries dégénérées dans l'intérieur des leucocytes, contrairement à ce que nous avons vu pour le foie, où elles se trouvent principalement dans les macrophages hépatiques. Ainsi les leucocytes doivent être considérés comme des éléments plus appropriés pour la lutte avec la bactéridie que les cellules de la pulpe splénique. Seulement, vers la troisième période de la maladie, où les leucocytes cessent d'en-glober les bactéries, le nombre de bactéries dégénérées dans les globules blancs s'abaisse rapidement.

D'après la description donnée, nous voyons que les phénomènes dans la rate sont pour l'organisme beaucoup moins bénins que les phénomènes correspondants dans le foie : dans la rate, le nombre total de bactéries ainsi que le pourcentage de bactéries normales est toujours beaucoup plus considérable. Le caractère plus dangereux des phénomènes dans la rate ressort encore mieux de l'étude des formes et de la distribution des bactéries dans cet organe.

*Bactéridies.* — Pendant la première période de la maladie, toutes les bactéries sont englobées par les cellules et sont disséminées assez régulièrement dans le tissu de l'organe. Mais, dès le commencement de la période stationnaire, à côté de ces bactéries, nous en trouvons d'autres avec des caractères tout à fait particuliers. Tandis que, sur toute la préparation, les bactéries sont en général distribuées par unités dans l'intérieur des cellules, nous rencontrons ça et là des bactéries disposées par groupes, contenant souvent plusieurs individus. Ce sont des filaments polyarticulaires plus ou moins longs et parfaitement colorés. Plusieurs de ces bactéries sont sûrement libres. Le lecteur peut se faire une idée des différentes formes de ces groupes de bactéries par nos figures 12 à 18 (pl. I et III), qui sont dessinées d'après les tableaux trouvés pendant les différents stades de la période stationnaire.

Ces tableaux démontrent nettement une multiplication, sous forme de centres isolés, des bactéries dans la rate. Cette multiplication caractéristique, pour toute la période stationnaire de la maladie (parmi les stades de cette période, seul le neuvième ne m'a présenté aucun centre de multiplication), commence déjà probablement pendant la première période. Du moins j'ai réussi à trouver un centre pareil pendant le troisième stade (fig. 15, pl. III). En ce qui concerne la fréquence de ces centres pendant la période stationnaire, je dois faire remarquer que nous observons à ce sujet des variations très considérables. Pendant quelques stades nous en trouvons quelques-uns sur chaque préparation, tandis que pendant les autres il faut chercher sur deux, trois préparations, pour en trouver un. En outre, pendant quelques stades, ils sont plus ou moins compliqués, et pendant les autres ils ne contiennent que quelques bactéries.

Dans les cas où les centres de multiplication sont très fréquents, ils sont aussi plus compliqués, et *vice versa*.

Quel est l'origine de ces centres de multiplication? D'après quelques tableaux microscopiques que j'ai réussi à observer, ce qui me semble le plus probable, c'est qu'ils sont dus à la multiplication des bactéries dans l'intérieur des cellules de la pulpe splénique. Du moins, nous trouvons parfois ces centres enfermés dans une cellule unique, comme, par exemple, dans les figures 16 et 24 (pl. III). Ensuite nous rencontrons des bactéries en voie de multiplication dans des cellules dont les noyaux sont déjà à peine visibles (voir fig. 19, pl. III), et enfin nous voyons des amas de bactéries qui, d'après leur disposition, paraissent avoir été enfermées dans l'intérieur d'une cellule à présent complètement détruite (voir fig. 23, pl. III). Ces tableaux nous laissent facilement reconstituer toute la marche du développement des centres de multiplication: les bactéries, enfermées dans une cellule quelconque de la pulpe splénique, se multiplient, détruisent la cellule et, mises en liberté, deviennent le point de départ de multiplications plus compliquées.

Je dois avouer que des tableaux aussi nets que les précédents sont très rares, mais les cellules de la pulpe splénique à contours bien nets ne sont pas moins rares. Des tableaux tout à fait identiques aux précédents, avec cette différence toutefois que les contours des cellules sont mal visibles, et que, par conséquent, la présence des bactéries dans leur intérieur ne peut pas être aussi bien démontrée, se trouvent au contraire partout. De plus, nous trouvons, sur chaque préparation, des cellules contenant dans leur protoplasma une bactérie normale plus ou moins allongée. On peut évidemment considérer ces tableaux comme les stades les plus précoce du développement des centres de multiplication des bactéries.

Vers la troisième période de la maladie, quand le nombre de bactéries dans la rate augmente rapidement, leur distribution, sous forme de centres de multiplication isolés, reste la même, mais ces centres contiennent à présent beaucoup plus de bactéries. Il n'est pas rare d'en trouver quelques-uns qui sont formés de cent et d'encore plus d'individus. En même temps le nombre de ces centres a aussi augmenté. Vers la fin

de la maladie, les centres isolés se confondent, et tout le tissu de la rate (sauf les corpuscules de Malpighi qui restent libres dans la plupart des cas) se transforme en un enchevêtrement continu des bactéries.

Je passe à présent aux modifications provoquées dans la rate par l'accumulation des leucocytes. Nous savons déjà, d'après mon article précédent, que cette accumulation se produit avec une vitesse extraordinaire : quelques minutes après l'injection, nous trouvons déjà des masses de globules blancs qui entourent les bactéries arrêtées dans cet organe. Le nombre de leucocytes dans la rate augmente d'abord rapidement, atteint son maximum environ après vingt minutes, et présente ensuite une série de variations irrégulières, en restant toujours sur des chiffres très élevés, qui s'élèvent encore de plus en plus avec la marche de la maladie. En comparant à ce sujet les phénomènes dans le foie et dans la rate, nous voyons que le nombre de globules blancs dans la rate est toujours, à tous les stades, beaucoup plus considérable que dans le foie.

Les leucocytes sont toujours groupés autour des bactéries. Mais c'est pendant la période stationnaire de la maladie que ce mode de distribution dans le tissu de la rate est le plus frappant, notamment là où les bactéries forment les centres de multiplication décrits ci-dessus : ces amas de bactéries sont parfois complètement parsemés de leucocytes, de sorte que le tissu même de la rate devient presque invisible. Les différents tableaux que nous observons ici sont représentés sur nos figures. Nous voyons que nous pouvons distinguer plusieurs stades dans les relations entre les globules blancs et les bactéries. Si le centre de multiplication des bactéries n'est pas grand, surtout s'il est constitué par des bactéries incluses dans une cellule, nous ne rencontrons pas ou presque pas de leucocytes (voir les fig. 13 et 18, pl. I et II). Si les centres de multiplication contiennent déjà plusieurs bactéries et surtout des bactéries libres, nous les trouvons alors toujours entourées par des leucocytes qui, dans quelques cas, se trouvent seulement dans le voisinage immédiat des bactéries (voir les figures 12, 14, 21, pl. I; II) et dans les autres cas pénètrent dans l'intérieur des centres de multiplication, séparant et isolant les bactéries qui

les constituent. Ce sont évidemment les différents stades d'un même processus, dont la signification nous deviendra claire un peu plus tard.

Les globules blancs qui entourent les bactéries d'un centre de multiplication sont vides pour la plupart, ce qui est tout à fait compréhensible, étant donnée la grande quantité de leucocytes qui s'accumulent autour d'une quantité de bactéries relativement petite. Mais nous en trouvons toujours quelques-uns qui ont englobé quelques bactéries. Leur nombre est petit, si les leucocytes n'ont pas encore pénétré dans l'intérieur du centre de multiplication, et croît au fur et à mesure que les bactéries sont de plus en plus éparses. Ainsi là où les centres de multiplication sont transformés en un groupe de bactéries isolées et éloignées les unes des autres, nous trouvons déjà presque toutes les bactéries dans l'intérieur des globules blancs (voir la fig. 17, pl. III).

Outre les leucocytes qui s'accumulent autour des centres de multiplication des bactéries, nous en trouvons encore beaucoup d'autres qui sont dispersés dans tout le tissu de la rate en quantité plus ou moins abondante. Parmi ces leucocytes, nous en trouvons quelques-uns qui contiennent dans leur intérieur des bactéries englobées. Ces dernières sont parfois tout à fait normales, mais, dans la plupart des cas, elles présentent les signes d'une dégénérescence plus ou moins complète. Il est remarquable que, parmi ces bactéries englobées et digérées dans le protoplasma des globules blancs, il y en ait quelques-unes qui, par leur longueur, rappellent tout à fait celles que nous rencontrons ordinairement dans les centres de multiplication (voir les fig. 25, 26 et 27, pl. III.)

La description donnée se rapporte à tous les stades de la période stationnaire. Pendant la troisième période de la maladie, nous rencontrons en général les mêmes tableaux, avec cette seule différence, qu'il devient à présent de plus en plus difficile de trouver des bactéries sûrement englobées par les leucocytes. Ces derniers s'accumulent dans la rate en quantité encore plus grande que pendant la période stationnaire; ils entourent les centres de multiplication des bactéries tout à fait comme auparavant, mais ils ont déjà perdu leur faculté d'englober les bactéries qui, ne rencontrant plus aucun obstacle pour leur

développement, se multiplient avec une rapidité extrême et amènent bientôt la mort de l'animal.

*Modifications histologiques.* — Passons à présent à l'étude des modifications de la structure histologique de la rate pendant toute la marche de la maladie, en ne nous arrêtant que sur celles qui sont les plus manifestes et qui semblent les plus importantes.

Une des modifications les plus frappantes est l'apparition dans la rate de grains de grandeur variable, qui se teintent de même que les noyaux des cellules, en bleu sur les préparations d'hématoxyline et en rouge sur celles de picro-carmin. Ces grains peuvent jusqu'à un certain degré se colorer par la méthode de Gramm, ce qui les fait encore ressortir davantage sur le fond plus clair de la préparation. La grandeur de ces grains, comme je l'ai déjà dit, est différente ; les plus grands ont presque la même grosseur que les noyaux des leucocytes polynucléaires ; les plus petits se présentent sous forme de points nettement colorés. Tous les grains, surtout les plus grands, ont des contours très nets et réguliers, et, par leur distribution, rappellent quelquefois beaucoup la distribution des noyaux dans des leucocytes polynucléaires. Il est souvent très difficile de déterminer la relation qui existe entre ces grains et les cellules de la rate ; mais, dans la plupart des cas, on peut bien voir qu'ils ne sont pas libres, mais se trouvent dans l'intérieur de cellules qui, outre les grains, renferment encore parfois des globules blancs complètement normaux (voir les fig. 20 et 22, pl. III). Dans ces cas, nous trouvons dans l'intérieur d'une cellule toutes les formes intermédiaires entre les noyaux des leucocytes et les grains d'une grandeur différente. D'après ces tableaux, il n'est point douteux que les grains décrits ne sont autre chose que les résidus des noyaux des globules blancs détruits dans l'intérieur des cellules de la rate. Il est bon de signaler que les cellules qui contiennent ces grains ne renferment jamais de bactéries englobées.

Outre la destruction des leucocytes, nous trouvons aussi dans la rate des signes évidents de la destruction des globules rouges. Nous rencontrons notamment des cellules qui sont remplies de grains de pigment, colorés en brun ou brun jaunâtre. Ces grains ont, dans la plupart des cas, une forme plus ou moins irrégulière. Ils se trouvent soit dans les cellules particulières, soit dans

les cellules où se trouvent déjà les grains décrits ci-dessus, provenant de la destruction des globules blancs. Mais, contrairement à ce que nous avons vu auparavant pour le foie, la destruction des globules rouges est ici beaucoup moins marquée que la destruction des globules blancs.

Les phénomènes de destruction des leucocytes que je viens de décrire, ont pour nous un intérêt particulier, à cause de la vitesse extraordinaire avec laquelle ils se développent dans la rate : les grains, qui apparaissent déjà après deux minutes et demie, deviennent très nombreux cinq minutes après l'injection des bactéries. Dès lors nous les trouvons pendant tous les stades de la première période de la maladie, en quantité plus ou moins grande, mais sujette néanmoins à des variations considérables. Vers le commencement de la période stationnaire, ces grains disparaissent presque complètement, de sorte qu'on ne peut plus les trouver qu'en quantité minime jusqu'à la fin de la maladie.

Quelle est la signification de ces phénomènes ? Rappelons à ce sujet les phénomènes analogues, observés par M. Metchnikoff<sup>1</sup> pendant son étude sur l'érysipèle. Il a vu notamment que le rôle actif, dans la lutte avec les *streptococcus*, appartient exclusivement aux leucocytes, qui englobent et digèrent les microbes. En même temps, les cellules voisines du tissu conjonctif s'hypertrophient, et englobent une plus ou moins grande quantité de globules blancs, qui y sont bientôt détruits. Ces grands macrophages, dont la ressemblance avec nos cellules, contenant les débris des noyaux des globules blancs, est tout à fait frappante, sont, d'après M. Metchnikoff, les véritables balayeurs du champ de bataille : ils englobent et détruisent les globules qui sont devenus incapables de prolonger leur lutte avec les microbes. Il me semble probable que les faits que j'ai observés dans la rate doivent être expliqués de la même manière : les globules faibles, qui ne peuvent pas supporter les toxines bactériennes, sont détruits très vite, pour faire place à d'autres éléments plus forts. Il est alors compréhensible que les phénomènes de destruction des globules blancs ne s'observent qu'au début de la maladie : les globules blancs faibles une fois détruits, il ne reste plus dans l'organisme que des globules plus appropriés pour la lutte avec les bactéries.

<sup>1</sup> 4. *Virchow's Archiv*, B. 407, 1887.

En ce qui concerne les autres modifications du tissu de la rate, je mentionnerai seulement les phénomènes de la karyokinèse, que nous trouvons toujours pendant les deux premières périodes de la maladie à la périphérie des corpuscules de Malpighi, et l'augmentation de volume de ces corpuscules.

*Marche des phénomènes.* — Passons à présent à l'explication des phénomènes dans la rate. Ici, comme dans l'explication des phénomènes dans le foie, nous nous arrêterons tout d'abord sur le nombre de bactéries que nous trouvons dans la rate pendant toute la marche de la maladie.

En ce qui concerne la première période et notamment les stades qui suivent immédiatement l'injection, je veux rappeler tout d'abord une particularité qui a déjà été analysée dans mon article précédent. Cette particularité consiste en ce que les bactéries sont beaucoup moins nombreuses dans la rate que dans le foie. Sans entrer dans la discussion de ce fait, je ferai remarquer seulement que nous devons voir ici une adaptation très utile pour l'organisme : la rate qui est, d'après tout ce que nous ont appris les descriptions précédentes, relativement faible dans la lutte contre les bactéries, doit éviter autant que possible leur accumulation dans son tissu.

Les autres différences entre le foie et la rate, que nous avons observées pendant la première période de la maladie, s'expliquent suffisamment à mon avis aussi par la faiblesse relative de la rate envers les bactéries.

Ainsi nous pouvons facilement expliquer pourquoi le maximum du nombre de bactéries dans le tissu de la rate s'observe beaucoup plus tard que dans le foie. Les bactéries, dont l'afflux dans la rate, ainsi que dans le foie, doit se faire pendant toute la durée de la maladie, doivent s'accumuler de plus en plus dans cet organe jusqu'au moment où le nombre de bactéries détruites pendant un temps donné est égal au nombre de bactéries nouvellement retenues. Or, ce moment doit arriver d'autant plus tard que la destruction de bactéries est plus lente. Nous pouvons aussi expliquer de la même manière pourquoi, une fois le maximum atteint, le nombre de bactéries dans la rate ne diminue pas rapidement, mais reste, pendant quelque temps, approximativement à son niveau maximum (jusqu'à une heure après l'injection dans

notre cas). Dès ce moment, la destruction des bactéries dans la rate commence à se manifester par une diminution progressive de leur nombre jusqu'à la fin de la première période de la maladie.

Je dois faire remarquer d'ailleurs que la diminution du nombre de bactéries peut être encore en partie produite par une autre cause. Nous savons en effet que, pendant la première période de la maladie, il y a toujours dans la rate beaucoup de bactéries englobées par les globules blancs. Or ces globules sont complètement libres, et peuvent facilement, étant entraînés par le courant sanguin, abandonner la rate pour le foie. C'est probablement une des sources des bactéries qui, comme nous le savons déjà, sont sans cesse transportées dans cet organe pour y être définitivement détruites.

La destruction des bactéries dure aussi pendant toute la période stationnaire. En même temps il se produit une multiplication des bactéries qui, comme nous l'avons vu, détruisent les cellules de la pulpe où elles étaient enfermées et, devenant libres, composent les centres de multiplication si caractéristiques pour cette période. Mais si les bactéries commencent à se multiplier si tôt dans la rate, pourquoi n'envahissent-elles pas tout de suite cet organe ? Pourquoi leur nombre reste-t-il pendant assez longtemps au même niveau ? L'analyse des relations entre les bactéries et les globules blancs donne, à mon avis, une réponse tout à fait satisfaisante.

D'après les tableaux microscopiques, décrits précédemment, nous pouvons conclure que les leucocytes entourent toujours les centres de multiplication des bactéries, tout au moins si ces centres contiennent une quantité de bactéries assez considérable, qu'ils pénètrent dans l'intérieur de ces centres, et qu'après avoir écarté les bactéries isolées, ils les englobent avec une grande énergie. Ainsi, les bactéries qui composent les centres de multiplication deviennent plus ou moins complètement la proie des leucocytes, qui doivent être considérés comme des éléments plus adaptés que les cellules de la rate pour la lutte contre les bactéries.

Les bactéries englobées par les leucocytes sont en partie détruites dans la rate même. Cela est bien démontré par le fait que nous trouvons des bactéries dégénérées dans l'intérieur des leucocytes. Mais la rate se débarrasse encore par un autre pro-

cédé des leucocytes contenant des bactéries. Sur presque tous nos dessins, nous voyons bien nettement que les leucocytes contenant des bactéries se trouvent dans le voisinage immédiat des espaces sanguins de la rate. Ils peuvent très facilement être entraînés par le courant sanguin et alors se diriger vers le foie où les bactéries qu'ils contiennent seront détruites définitivement. Ainsi, il est possible pour l'organisme, grâce à l'action des leucocytes, de maintenir le nombre de bactéries dans la rate à un niveau relativement bas pendant un temps plus ou moins long (pendant toute la période stationnaire). Cela est d'autant plus possible que la quantité de leucocytes augmente beaucoup, qu'il se produit de la leucocytose, comme on peut en juger d'après les tableaux microscopiques qui nous montrent une grande abondance de globules blancs non seulement dans le tissu de la rate, mais aussi dans le sang circulant.

Vers la fin de la période stationnaire, comme nous le savons d'après la description donnée auparavant, l'énergie avec laquelle les globules blancs englobent les bactéries diminue considérablement, de sorte que le pourcentage des bactéries englobées devient de plus en plus petit. Quelle est la cause de cet affaiblissement des leucocytes dans leur lutte contre les bactéries ? Il est bien probable qu'on doit la chercher dans l'action des toxines bactériennes. Ces toxines, on les a déjà rendues responsables de l'absence de la phagocytose, qu'on a cru pouvoir affirmer dans le développement du charbon chez les animaux sensibles, comme la souris, le cobaye et le lapin. On a admis notamment que ces toxines exercent une action répulsive sur les leucocytes, qui cèdent la place aux bactéries, sans engager avec elles une lutte quelconque. Cette opinion, défendue surtout par M. Metchnikoff, doit être modifiée pour devenir conforme avec les faits réels. Nous pouvons bien admettre une action des toxines sur les leucocytes, se faisant lentement lorsque les toxines sont faibles, et plus vite quand elles sont très concentrées. Mais, même ici, nous ne pouvons plus parler d'une action répulsive quelconque, parce que les leucocytes continuent à se rassembler autour des bactéries en quantité de plus en plus grande ; nous devons supposer plutôt un état de paralysie, insuffisante pour empêcher les leucocytes de se diriger vers les bactéries, mais qui devient complète dans le voisinage immédiat des bactéries, où la con-

centration des toxines doit atteindre son plus haut degré. C'est pourquoi le globule blanc qui avait encore assez de force pour s'avancer jusqu'à contact immédiat avec la bactérie n'est plus maintenant capable de l'englober.

Quoi qu'il en soit, cet affaiblissement des leucocytes doit avoir pour l'organisme une signification fatale. Les bactéries, qui ne sont plus gênées par les globules blancs dans leur multiplication, envahissent bientôt tout le tissu de la rate, qui devient ainsi un des points de départ de l'infection de l'organisme, et notamment du foie où doivent se diriger toutes les bactéries qui sont entraînées de la rate par le courant sanguin. En effet, nous avons vu, dans notre chapitre précédent, que vers la fin de la période stationnaire et pendant toute la troisième période de la maladie, on trouve dans le foie les signes évidents d'un afflux considérable de bactéries libres, transportées dans cet organe par le courant sanguin. Nous voyons à présent qu'une des sources de ces bactéries est la rate, qui est jusqu'à la mort de l'animal de plus en plus envahie par les bactéries en voie de multiplication extrêmement énergique.

### III. — PHÉNOMÈNES DANS LES POUMONS.

Je serai très court dans la description des phénomènes dans les poumons, parce que le matériel dont je dispose n'est pas grand. Outre deux lapins tués immédiatement (cinq et huit minutes) après l'injection, et dont les préparations ont déjà été décrites dans mon article précédent, je n'ai étudié les poumons que chez trois autres lapins qui ont été tués trois, sept et neuf heures après l'inoculation.

En ce qui concerne les stades qui suivent aussitôt l'injection, je rappellerai au lecteur que nous trouvons dans les poumons un nombre de bactéries très considérable, même plus considérable que dans le foie ; la grande majorité des bactéries est déjà englobée par les leucocytes qui s'accumulent en grande abondance dans les vaisseaux capillaires. Dans une préparation du lapin tué huit minutes après l'injection, presque toutes les bactéries étaient enfermées dans l'intérieur des globules blancs. Les tableaux de ce genre ont pour nous une grande importance, parce qu'ils nous donnent une idée précise du procédé par lequel

se produit l'englobement des bactéries par les leucocytes. Dans mon article précédent, j'ai laissé cette question sans discussion, en me bornant seulement à faire remarquer que les leucocytes englobent les bactéries dans le sang même. D'après les tableaux que nous trouvons sur les préparations des poumons, il semble bien probable que cet englobement se produit de préférence dans les vaisseaux capillaires des poumons, où les bactéries, surtout les bactéries aussi grandes que la bactéridie charbonneuse, peuvent facilement s'arrêter quelques instants, grâce à des causes tout à fait mécaniques. Étant donnée la vitesse extraordinaire avec laquelle les leucocytes englobent les bactéries, ces quelques instants seront suffisants pour que les leucocytes du courant sanguin, attirés par les bactéries, s'arrêtent aussi auprès d'elles, les empêchent ainsi de poursuivre leur chemin au travers des vaisseaux capillaires et les englobent sur place. Comme ces leucocytes restent toujours complètement libres, ils peuvent facilement, après avoir englobé les bactéries, être entraînés par le sang circulant et transportés ailleurs. Par ce procédé, les poumons se débarrassent vite des bactéries, comme on peut en juger d'après les préparations du lapin tué trois heures après l'injection. Ici, nous ne trouvons en effet dans les poumons que relativement peu de bactéries, qui restent aussi dans les vaisseaux et sont toutes enfermées dans le protoplasma des globules blancs; les cellules du tissu même des poumons ne prennent aucune part dans la lutte. Plusieurs de ces bactéries se trouvent dans un état de dégénérescence plus ou moins marquée, ce qui prouve que, outre l'entraînement par le courant sanguin des globules blancs contenant des bactéries, les poumons se débarrassent aussi des bactéries par leur destruction sur place, par l'intermédiaire des leucocytes. Les signes d'une multiplication quelconque des bactéries font complètement défaut.

D'après les faits que je viens de décrire, il est donc facile de se faire une idée des phénomènes qui se passent dans les poumons pendant la première période de la maladie. La lutte contre les bactéries se produit ici exclusivement par l'entremise des leucocytes, qui, après avoir englobé les bactéries, les emportent avec le courant sanguin ou les détruisent sur place, de sorte que leur nombre dans les poumons diminue de plus en plus.

Ce qui se passe dans les poumons pendant la période station-

naire nous reste complètement inconnu, parce que les deux seuls animaux dont j'aie étudié les poumons, quoique tués relativement tôt après l'injection (sept et neuf heures), nous ont néanmoins donné dans le foie et dans la rate des tableaux de la maladie si avancée, que nous les avons rangés parmi les premiers stades de la troisième période. Nous trouvons notamment sur les coupes beaucoup de bactéries dont plusieurs se présentent sous forme de longs bâtonnets, composés de plusieurs articles, ce qui prouve que nous avons affaire ici à leur multiplication rapide. Parfois nous rencontrons des centres de multiplication tout à fait semblables à ceux de la rate. La plupart des bactéries sont tout à fait normales, le pourcentage des bactéries dégénérées est très petit. La quantité de globules blancs dans les poumons est très grande, mais les phénomènes de phagocytose sont beaucoup moins marqués que pendant les stades précédents : les centres de multiplication des bactéries sont composés pour la plupart par des bactéries libres ; les leucocytes englobent seulement les bactéries qui se trouvent isolées dans le tissu des poumons. En un mot, nous trouvons ici les signes évidents d'un affaiblissement des leucocytes, qui est si caractéristique pour la troisième période de la maladie. Il est évident que, pendant ces stades, les poumons représentent une source très puissante de l'infection par les bactéries du sang circulant.

#### IV. — MARCHE DE LA MALADIE

Le lecteur qui a suivi attentivement toutes les descriptions précédentes peut facilement reconstituer toute la marche de la maladie. Néanmoins, je veux faire ici cette reconstitution moi-même, pour attirer l'attention sur quelques points importants, pour lesquels je n'ai pas trouvé jusqu'ici de place convenable.

En nous appuyant d'abord seulement sur les phénomènes dans le foie et dans la rate, qui ont été le mieux étudiés, nous pouvons représenter toute la marche de la maladie de la manière suivante :

Les bactéries injectées dans le sang sont arrêtées principalement dans le foie où elles sont englobées par les macrophages hépatiques, soit directement, soit par l'intermédiaire des globules blancs. La rate n'arrête que relativement peu de bactéries. Tandis que dans le foie les bactéries sont tuées avec une éner-

gie extraordinaire, dans la rate le même processus se produit avec une lenteur beaucoup plus grande. Après un temps plus ou moins long, quelques-unes des bactéries de la rate, qui sont restées encore vivantes, commencent à s'accroître et à se multiplier. Alors s'engage une lutte entre ces bactéries et les globules blancs qui s'accumulent en grande abondance autour des bactéries, et qui, après les avoir englobées, les digèrent sur place ou les transportent dans le foie pour la destruction définitive. Ainsi se passent les choses pendant un temps plus ou moins long, pendant lequel les bactéries se multiplient sans cesse dans la rate et, transportées par les globules blancs dans le foie, sont sans cesse détruites dans ce dernier organe. Cet état d'équilibre mobile, pour ainsi dire, dure parfois très longtemps (plus de vingt heures dans quelques-unes de nos expériences) jusqu'à ce que les leucocytes commencent à s'affaiblir. Les bactéries, qui ne sont plus générées par les leucocytes, se multiplient, passent à l'état libre dans le sang et infectent peu à peu le foie qui, après une lutte plus ou moins énergique engagée par ses macrophages, s'affaiblit à son tour. Les bactéries envahissent même le foie et provoquent bientôt la mort de l'animal.

Ces différentes phases de la maladie peuvent encore être exprimées d'une manière plus générale en recourant aux modifications fonctionnelles des cellules phagocytaires. Nous pouvons dire notamment que pendant la première période de la maladie, les trois espèces de cellules phagocytaires que nous avons étudiées (cellules de la pulpe splénique, leucocytes et macrophages hépatiques) se montrent très résistantes, de sorte que les bactéries qu'elles ont englobées sont générées dans leur multiplication, ou même, dans la plupart des cas, périssent plus ou moins vite. Mais cette résistance de tous les phagocytes ne dure que pendant quelques heures. Ce sont les cellules de la pulpe splénique qui s'affaiblissent les premières et ne font plus obstacle à la multiplication des bactéries incluses dans leur protoplasma. Ainsi la maladie entre alors dans sa deuxième période, où la lutte contre les bactéries se prolonge à l'aide des leucocytes et des macrophages hépatiques. Cette lutte est assez efficace pour maintenir le nombre de bactéries à un niveau relativement bas. Après un temps plus ou moins long, les leucocytes sont affaiblis à leur tour. Dès ce moment

la multiplication des bactéries dans la rate et dans tous les organes se produit sans aucun obstacle, et les macrophages hépatiques, qui sont restés seuls à lutter d'une manière plus ou moins efficace, écrasés par le nombre des bactéries transportées sans cesse dans le foie par le courant sanguin, ne supportent cette lutte inégale que pendant un temps plus ou moins court, de sorte que les bactéries, maintenant victorieuses sur tous les champs de bataille, tuent vite l'organisme envahi.

Ainsi, la marche de la maladie nous démontre qu'il y a une gradation successive de la résistance des différentes cellules phagocytaires, ce qui détermine pour chacune d'elles le temps pendant lequel elles résistent aux bactéries. Mais pourquoi les cellules qui ont d'abord résisté aux bactéries perdent-elles ensuite cette faculté? A ce sujet, nous ne pouvons faire que les deux suppositions suivantes.

Premièrement, nous pouvons admettre que la résistance des cellules est peu à peu réduite par l'action des toxines. Quoique pendant les deux premières périodes de la maladie, les bactéries soient détruites au fur et à mesure qu'elles se reproduisent, les toxines qu'elles ont déjà sécrétées restent dans l'organisme. Il est donc bien probable que les cellules s'affaiblissent de plus en plus sous l'influence de ces poisons. Cet affaiblissement doit se manifester chez les cellules phagocytaires dans l'ordre de leur résistance progressive, c'est-à-dire tout d'abord chez les cellules de la pulpe splénique, ensuite sur les leucocytes, et enfin sur les macrophages hépatiques. En un mot, la marche de la maladie devient suffisamment explicable par cette action prolongée des toxines.

Une autre supposition qui peut aussi bien expliquer la marche de la maladie consiste en ce que les bactéries deviennent de plus en plus virulentes. En effet, nous avons vu apparaître, pendant le développement de la maladie, un grand nombre de générations successives de bactéries. Presque toutes ces bactéries sont détruites par les phagocytes : il ne reste qu'une très petite quantité d'individus de chaque génération, qui servent de point de départ pour une nouvelle multiplication. Nous avons donc ici toutes les conditions pour l'action illimitée de la sélection naturelle, qui doit produire une race de bactéries de plus en plus appropriée à la lutte avec les cellules phagocytaires. Il est évident

que ce renforcement des bactéries mène aux mêmes résultats que l'affaiblissement progressif des phagocytes.

Quelle est la plus exacte de ces deux explications ? Je ne puis le dire d'après mes recherches : ce qui me semble le plus probable, c'est que toutes les deux sont également exactes, et que la succession des phénomènes morbides est due en partie à l'intoxication des cellules et en partie à l'augmentation de la virulence des bactéries.

Il est évident que le tableau que je viens de tracer n'est pas complet, parce que nous n'avons considéré jusqu'ici que deux organes, le foie et la rate. Et cependant, il n'est point douteux que les autres organes prennent aussi une part plus ou moins importante au développement de la maladie. Quoique je ne puisse rien affirmer au sujet de ces organes que je n'ai point étudiés, je donnerai néanmoins quelques considérations qu'on ne doit prendre que comme un programme d'expériences ultérieures.

Notre choix du foie, de la rate et des poumons pour l'étude du développement du charbon a été heureux, parce que nous y avons trouvé des modes variés de la lutte avec les bactéries. Dans le foie, la lutte la plus efficace s'accomplit principalement à l'aide des macrophages hépatiques, c'est-à-dire des cellules qui entrent dans la constitution de cet organe ; l'action des cellules de la rate est beaucoup moins marquée, de sorte que là, le rôle principal dans la lutte appartient aux leucocytes ; enfin, dans les poumons, ce sont les globules blancs seuls qui défendent cet organe contre l'invasion des bactéries. Tous les autres modes de la lutte entre les cellules et les bactéries étant inconnus, nous pouvons admettre que dans tous les organes la lutte se produit d'une de ces trois façons.

En envisageant tous les organes, nous n'en trouvons pas un seul auquel nous puissions attribuer le même mode de lutte que dans le foie. C'est pourquoi nous pouvons admettre provisoirement que, dans les autres organes, la lutte se produit, soit comme dans la rate, soit comme dans les poumons. A la manière de la rate peuvent lutter seulement les organes qui possèdent des cellules phagocytaires, c'est-à-dire la moelle des os, les glandes lymphatiques et les amas de tissu lymphoïde que nous trouvons dispersés partout, et surtout dans les parois du canal digestif. Tous les autres organes se compor-

tent probablement comme les poumons. D'après ces suppositions, dans tous les organes et dans tous les tissus de l'organisme (sauf le foie), la lutte contre les bactéries se produit, soit principalement (rate, moelle des os, etc.), soit exclusivement (poumons et autres organes sans phagocytes propres) par les globules blancs.

Tout cela étant posé, nous sommes en état de compléter le tableau de la maladie que nous avons tracé.

En ce qui concerne la première période de la maladie, nous devons admettre que l'englobement des bactéries par les leucocytes se produit non seulement dans les poumons, mais aussi dans les réseaux capillaires de tout le corps, en un mot partout où les bactéries ont été mécaniquement arrêtées pour quelques instants : ces bactéries attirent tout de suite les leucocytes qui les englobent. Les leucocytes sont alors entraînés par le courant sanguin qui les amène tôt ou tard dans le foie, où les bactéries encore vivantes subissent une destruction définitive. Ainsi le foie doit être considéré comme l'organe central de la destruction des bactéries transportées par les globules blancs de tous les coins de l'organisme.

Le foie conserve aussi le même rôle d'organe central de la destruction des bactéries pendant la période stationnaire de la maladie. Nous avons vu que les bactéries qui commencent à présent à se multiplier dans la rate sont sans cesse transportées dans le foie par les globules blancs. Mais il est bien probable qu'il en vient aussi des autres organes. Il est tout à fait invraisemblable que tous ces organes puissent être complètement débarrassés de leurs bactéries pendant la première période de la maladie. Cela est surtout invraisemblable pour les organes qui possèdent des phagocytes propres : les bactéries, englobées par ces derniers, sont protégées contre les leucocytes et peuvent se multiplier de même qu'elles se multiplient dans la rate. Toutes ces bactéries doivent subir le même sort, c'est-à-dire elles doivent être transportées tôt ou tard dans le foie après avoir été englobées par les leucocytes.

Pendant la troisième période de la maladie, quand les leucocytes sont déjà partout affaiblis, la multiplication des bactéries dans tous les organes doit devenir de plus en plus énergique, de sorte que le foie, qui reçoit les bactéries de tous les côtés, perd

enfin sa résistance et l'animal meurt. Il se pose ici une question très intéressante, à savoir dans quel organe la victoire des bactéries se manifeste tout d'abord d'une manière décisive. Il semble que dans quelques cas cette première place appartienne à la rate. En effet, en nous arrêtant par exemple sur les résultats que nous avons observés chez notre lapin tué vingt heures après l'injection (18<sup>e</sup> stade, *a*), nous voyons que, tandis que le nombre de bactéries dans le foie est encore tout à fait insignifiant (2,5 bactéries sur 10 champs de vision), leur nombre dans la rate est déjà assez considérable (74 bactéries sur 10 champs de vision). Il est impossible d'admettre ici que la multiplication des bactéries dans les autres organes soit aussi énergique que dans la rate, parce qu'alors le nombre de bactéries dans le foie, cette place centrale du transport de bactéries, devrait être plus considérable. Cette faiblesse relative de la rate doit-elle être considérée comme une règle générale ? On ne pourra le dire qu'après des recherches ultérieures.

Tout ce que nous venons de dire dans ce chapitre au sujet de la marche de la maladie ne se rapporte immédiatement qu'aux cas où l'inoculation de l'animal a été provoquée par une injection intraveineuse de bactéries. Mais comme les modifications anatomo-pathologiques que nous avons trouvées chez nos animaux sont les mêmes que celles qu'on trouve toujours chez les animaux ayant succombé au charbon, il est bien probable que la maladie suit la même marche dans tous les cas de charbon. La seule différence est que, dans le cas où la maladie commence par une lésion locale (comme par exemple après une inoculation sous-cutanée), les bactéries qui se multiplient à l'endroit de leur invasion primitive forment un centre d'infection qui agit pendant toute la marche de la maladie.

Pour finir, je répéterai encore une fois, pour éviter tous malentendus possibles, que tout ce que j'ai dit au sujet des autres organes (sauf ceux que j'ai étudiés directement) doit être considéré seulement comme un programme pour des recherches ultérieures. Quoique toutes les suppositions que j'ai faites soient très probables d'après nos connaissances actuelles sur le charbon, elles doivent être néanmoins encore prouvées d'une manière plus directe et plus précise.

## V. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il ne me reste à présent qu'à m'arrêter sur quelques questions d'ordre général, qui peuvent être rattachées plus ou moins directement aux résultats principaux de nos études. Ce sont les questions suivantes :

- a) La théorie de la phagocytose ;*
- b) Le rôle de la rate dans les maladies infectieuses ;*
- c) La chimiotaxie des leucocytes.*

*a) La théorie de la phagocytose*, fondée par les travaux de Metchnikoff, rencontre encore une opposition énergique du côté des savants allemands. Je crois que les bases de cette opposition sont bien ébranlées par les faits que nous venons de faire connaître. Nous rencontrons en effet pendant tous les stades de la maladie les preuves évidentes d'une importance prédominante des phénomènes de phagocytose. Grâce à ces phénomènes, il devient possible pour l'organisme de se défendre pendant un temps plus ou moins long contre l'invasion des bactéries, et cette invasion n'a lieu que lorsque les phagocytes perdent leur faculté d'englober et de digérer les bactéries. Ces preuves sont, à mon avis, d'autant plus décisives qu'elles sont empruntées à l'étude de toute la marche de la maladie où, grâce à la connaissance exacte de la succession des phénomènes, il n'est plus possible de donner à ces derniers des interprétations différentes. L'importance de ces preuves augmente encore parce qu'elles sont fournies pour une maladie (le charbon chez le lapin), pour laquelle on niait l'existence de la phagocytose.

La théorie de la phagocytose attachant une grande importance à l'action des leucocytes, on objectait souvent qu'il n'est pas possible de trouver dans le sang circulant les bactéries dans l'intérieur des globules blancs, même quand elles sont injectées en grande abondance dans le sang. Cette objection, elle aussi, perd toute sa valeur par nos recherches. En effet, le sang circulant ne doit contenir qu'en très petite quantité des leucocytes avec des bactéries englobées : ces leucocytes restent dans le sang pendant un temps très court, nécessaire pour qu'ils soient trans-

portés dans le foie. Ce n'est donc que par un hasard heureux qu'on peut trouver, dans les préparations du sang, des leucocytes chargés de bactéries. Pour les trouver, on doit s'adresser à l'examen des coupes des organes.

b) *Rôle de la rate dans les maladies infectieuses.* — D'après les recherches de M. Metchnikoff<sup>1</sup> et Soudakewitch<sup>2</sup> sur la fièvre récurrente, et d'après les belles expériences de M. Bardach<sup>3</sup> et Soudakewitch<sup>4</sup> faites sur les animaux dératés, il semblait presque prouvé que la rate est l'organe central où l'organisme concentre toutes les bactéries pour les y détruire. Mes recherches démontrent que cette opinion n'est pas exacte, au moins pour le développement du charbon : la rate est un organe très faible dans la lutte avec les bactéries charbonneuses. C'est surtout le foie qui y manifeste une énergie éminente. Ainsi, si les preuves données en faveur du rôle protecteur de la rate étaient irréprochables, nous devrions admettre qu'il n'existe aucun plan général de la lutte de l'organisme contre les bactéries : cette lutte se produirait dans certains cas principalement par les uns, dans les autres cas par d'autres organes. Mais il me semble que ces preuves sont loin d'être satisfaisantes.

En ce qui concerne les expériences de M. Bardach et Soudakewitch, elles prouvent seulement que la marche de la maladie chez les animaux dératés est beaucoup plus grave que chez les animaux normaux. Il est évident que cela ne prouve pas du tout que la destruction des bactéries se produise principalement dans la rate : la gravité de la maladie peut être produite par des causes tout à fait différentes. Les fonctions physiologiques de la rate étant encore mal connues, il est impossible de préciser par quel procédé la présence de la rate détermine une marche plus bénigne de la maladie ; nous ne pouvons faire à ce sujet que des suppositions plus ou moins probables. Nous pouvons admettre, par exemple, que la rate, qui peut, par sa contraction, fournir très vite au sang un nombre considérable de jeunes formes de leucocytes, agit ici d'une manière tout à fait indirecte :

1. *Virchow's Archiv.* B. 409.

2. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. V, 1891.

3. *Ibid.*, t. III, 1889, et t. V, 1891.

4. *Ibid.*, t. V, 1891.

les leucocytes et non la rate même détruirent les bactéries<sup>1</sup>.

Les preuves plus directes sont celles qui ont été citées par M. Metchnikoff et M. Soudakewitch dans leurs études sur la fièvre récurrente. Ils ont vu notamment qu'après la crise, quand les spirilles ont complètement disparu du sang, on ne les trouve nulle part, sauf dans la rate, qui les contient en grande abondance. Après quelques heures, ces bactéries sont complètement détruites. De ce fait, les auteurs mentionnés ont conclu que toutes les bactéries qui circulaient auparavant dans le sang sont transportées maintenant dans la rate pour y subir une destruction définitive. Il me semble que, d'après les faits précédents, cette conclusion n'est point nécessaire. Nous avons vu en effet que les bactéries charbonneuses, qui sont relativement très résistantes, sont détruites en peu de temps dans l'organisme du lapin, animal très sensible au charbon; nous pouvons admettre d'autant plus que des bactéries, aussi fragiles que les spirilles de la fièvre récurrente, surtout dans l'organisme du singe, qui ne succombe jamais à la maladie, peuvent être très vite détruites dans tous les organes, sauf dans ceux qui sont les plus faibles dans la lutte avec elles. A ce point de vue, nous ne trouvons des bactéries dans la rate que parce qu'elles ne peuvent pas y être si vite détruites que dans le foie et les autres organes.

Cette manière de voir est d'autant plus plausible que les tableaux microscopiques, qui ont été trouvés par M. Metchnikoff et M. Soudakewitch dans la rate des singes après la crise, sont à peu près les mêmes que ceux que j'ai trouvés dans la rate de mes lapins. Dans les deux cas, les bactéries se présentent entourées par des amas de leucocytes polynucléaires, dans l'intérieur desquels se produit principalement leur destruction. Comme il est bien prouvé que, dans le cas du charbon, ces tableaux doivent être envisagés comme le signe de la faiblesse des éléments cellulaires propres à la rate, éléments qui n'empêchent pas la multiplication des bactéries, il est bien probable que les mêmes

1. Nous avons vu, dans la description des phénomènes qu'on observe dans le foie immédiatement après l'injection, que les macrophages hépatiques, dont l'importance pour la destruction des bactéries est hors de doute, se composent probablement par fusion des cellules endothéliales avec les globules mononucléaires du sang. La rate, qui est capable d'envoyer dans le foie une grande quantité de ces globules, peut ainsi beaucoup favoriser l'action destructive de ce dernier organe.

tableaux ont aussi la même signification dans la fièvre récurrente.

Si nous envisageons à présent les autres faits qui nous sont encore connus au sujet de la rate, nous y trouverons des preuves nouvelles en faveur de notre manière de voir. Nous savons en effet que, dans les maladies infectieuses, partout où nous trouvons en général des bactéries dans les organes, c'est toujours principalement dans la rate; ce qui peut être considéré comme la preuve de la faiblesse de cet organe. L'organe qui est capable de détruire énergiquement les bactéries ne doit les contenir qu'en faible quantité: nous n'y pouvons trouver que les bactéries qui y ont été transportées depuis un temps très court, toutes les autres doivent être déjà complètement détruites. Enfin, la position anatomique de la rate plaide aussi contre sa faculté de débarrasser des bactéries le sang infecté. Étant un organe relativement petit, elle ne peut recevoir qu'une petite partie de la quantité totale du sang, de sorte que les bactéries auraient assez de temps pour infecter tous les organes avant qu'elles puissent être retenues par la rate.

Tout autrement se présentent les choses au sujet du foie. Grâce à son volume énorme, il peut retenir une grande quantité de sang, surtout si les vaisseaux des autres parties du corps sont contractés, de sorte que l'élimination de bactéries du sang infecté peut s'accomplir très vite. L'hyperhémie du foie est en effet le symptôme général de toutes les maladies infectieuses. Étant prouvé enfin que le foie détruit énergiquement des bactéries aussi résistantes que les bactéries charbonneuses, il est bien probable qu'il est capable de détruire aussi les autres espèces de bactéries. Nous avons donc le droit d'admettre, au moins provisoirement, que le foie est toujours l'organe central de la destruction des bactéries, et la rate un organe faible sur ce point.

c) *Chimiotaxie des leucocytes.* — Pendant les dernières années, il a été définitivement prouvé que les leucocytes se dirigent vers les bactéries, et les englobent grâce à leur sensibilité pour les produits chimiques, sécrétés par elles. En s'appuyant sur l'analogie avec la sensibilité des organismes unicellulaires qui se dirigent vers certaines substances et évitent les autres, on a admis que la chimiotaxie des leucocytes

est aussi soit positive soit négative. D'après cette opinion, la chimiotaxie négative des leucocytes devrait se manifester surtout envers les bactéries qui provoquent chez les animaux les maladies rapidement mortelles, avec apparition d'une grande quantité de bactéries libres dans le sang. On a toujours cité, comme l'exemple le plus frappant, le charbon chez les animaux sensibles, c'est-à-dire chez la souris, le cobaye et le lapin. On a nié pour ces animaux l'existence d'une phagocytose quelconque de la part des globules blancs qui, comme on le croyait, sont repoussés par les bactéries. Notre étude du développement du charbon chez le lapin nous a démontré que l'opinion citée ne peut point être appliquée à ce cas : il n'y a ici aucune répulsion des leucocytes par les bactéries, mais au contraire nous trouvons partout les signes les plus évidents d'une attraction énergique. En me fondant sur le fait que les globules blancs disparaissent du sang après des injections des bactéries les plus différentes, j'ai déjà avancé dans mon article précédent que les leucocytes ne renoncent jamais à englober les bactéries les plus toxiques, c'est-à-dire, qu'il n'existe chez eux qu'une chimiotaxie positive. Nos recherches actuelles ont rendu cette hypothèse encore plus probable. C'est pourquoi il ne me semble pas inutile de passer une courte revue des preuves que nous possédons jusqu'ici en faveur de l'existence d'une chimiotaxie négative chez les leucocytes.

M. Metchnikoff, dans ses *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, cite surtout à ce sujet les expériences de M. Gabritchewsky et celles de MM. Massart et Bordet, imprimées dans ces *Annales* (t. IV et VI). Mais il me semble que la chimiotaxie négative n'est point prouvée par ces recherches.

En ce qui concerne les résultats obtenus par M. Gabritchewsky, ils nous démontrent seulement que l'attraction des leucocytes par des substances différentes est aussi différente : tandis que les unes les attirent très énergiquement, les autres restent presque sans aucune action. Mais l'absence d'une action attractive et la présence d'une action répulsive sont deux choses tout à fait différentes, et je ne peux admettre avec ce savant que les substances qui n'ont attiré dans ses expériences que très peu de leucocytes doivent être rangées parmi les substances douées d'une action répulsive.

Des preuves plus directes ont été données par MM. Massart et Bordet. Ces savants nous ont démontré que les cultures du bacille pyocyanique, dont l'action attractive sur les leucocytes est très énergique, ne les attirent plus quand elles sont mélangées avec des quantités suffisantes d'acide lactique. De ce fait, MM. Massart et Bordet concluent que l'acide lactique doit avoir une action répulsive très énergique, qui annihile ainsi l'action attractive des cultures. Cette conclusion serait bien fondée si nous avions affaire avec les attractions et répulsions d'un ordre purement physique, pareilles à celles qu'on observe entre le fer et l'aimant. Mais les choses se passent dans notre cas d'une manière tout à fait différente : l'attraction et la répulsion ne peuvent avoir lieu que par l'intervention de la sensibilité des leucocytes. L'addition aux cultures d'une substance qui entrave cette sensibilité, sans avoir une action répulsive quelconque, empêchera néanmoins les leucocytes de se diriger vers les cultures. Or l'acide lactique, en provoquant dans le milieu ambiant une réaction acide, doit nécessairement entraver la sensibilité des leucocytes qui ne peuvent vivre et fonctionner que dans les milieux alcalins. Ainsi je crois que l'exemple, choisi par MM. Massart et Bordet, ne prouve pas ce que ces auteurs ont voulu prouver.

Voilà toutes les preuves directes en faveur de la chimiotaxie négative des leucocytes. Il est évident qu'elles sont tout à fait insuffisantes. Il en est de même pour les preuves indirectes.

Parmi ces preuves indirectes, il faut mentionner le fait bien constaté qu'on ne trouve nulle part de phagocytose chez les animaux qui ont succombé à certaines maladies très aiguës. C'est le cas avec le charbon chez les animaux sensibles, avec le choléra des poules chez le lapin, etc. La marche du charbon chez les lapins nous a montré cependant que l'absence de phagocytose sur le cadavre, ou même pendant les derniers stades de la maladie, ne prouve nullement son absence pendant les premiers stades. Ainsi on peut bien supposer que la phagocytose existe aussi dans les autres maladies où on ne l'a pas encore trouvée jusqu'ici : pour la trouver, il faudrait suivre la méthode que j'ai suivie dans mon étude sur le charbon.

On a aussi cité souvent l'analogie entre la chimiotaxie des leucocytes et celle des organismes inférieurs : si ces derniers

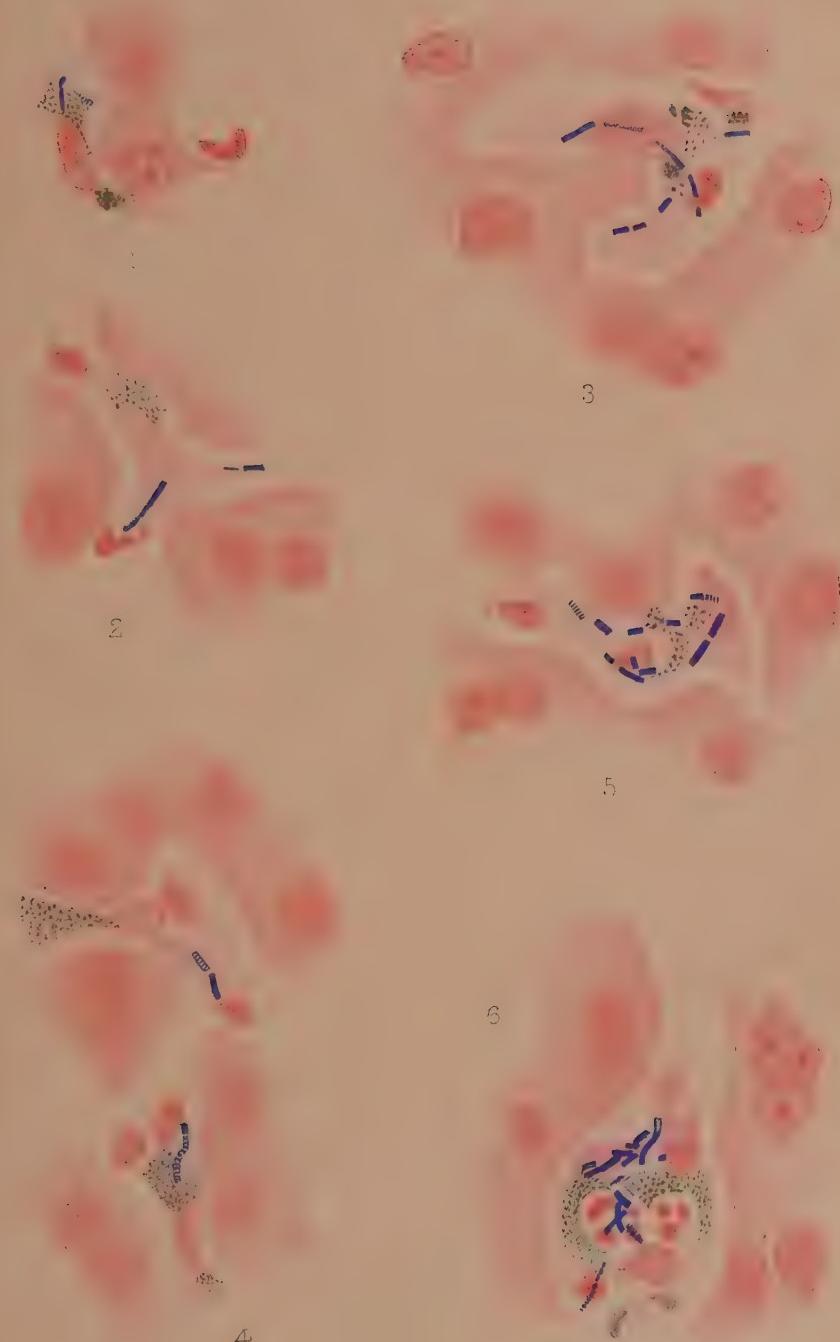
présentent envers certaines substances la chimiotaxie négative, on croyait bien probable que cette chimiotaxie devrait exister aussi chez les leucocytes. Il me semble cependant que cette analogie ne prouve rien. Pour les organismes inférieurs, la présence de la chimiotaxie négative est très utile, parce qu'elle leur permet d'éviter plusieurs influences nuisibles. Pour les animaux supérieurs, sa présence chez les leucocytes serait fatale, parce qu'une seule bactérie suffirait alors pour amener inévitablement la mort de l'animal. C'est pourquoi je pense que la chimiotaxie négative des leucocytes, si elle a existé en effet, a dû être plus ou moins complètement éliminée par la sélection naturelle : les animaux dont les leucocytes sont doués de cette propriété ont moins de chances de survie.

Nous voyons donc que l'existence chez les leucocytes d'une chimiotaxie négative n'est pas prouvée jusqu'à présent d'une manière satisfaisante. Il faut ainsi laisser la question pour des expériences ultérieures. Si ces expériences sont défavorables à l'existence d'une chimiotaxie négative, nous pourrons alors attribuer à la théorie de la phagocytose une importance et une généralité beaucoup plus grandes qu'aujourd'hui. En effet, nous ne pourrons envisager la phagocytose comme un mode général de la lutte de l'organisme contre les bactéries, et l'opposer aux autres modes de défense (propriété bactéricide et antitoxique du sang), que lorsqu'il sera prouvé que la phagocytose est en réalité un phénomène tout à fait général. A ce sujet, j'ai été bien surpris de lire dans le *Centralblatt für Bakteriologie* une analyse de mon article précédent, écrite par M. Buchner, où ce savant, en insistant surtout sur les faits que j'ai cités en faveur de la faculté des leucocytes d'englober les bactéries les plus virulentes, en tire une conclusion tout à fait inattendue, à savoir que ces faits renversent complètement la théorie phagocytaire. Jusqu'ici tous les auteurs qui ont voulu combattre cette théorie tantôt niaient la présence des phénomènes de phagocytose, tantôt leur assignaient la place la plus restreinte possible. Buchner est le premier qui reproche à cette théorie la généralité des phénomènes sur lesquels elle est fondée. Je crois que c'est là le signe que l'opposition contre la théorie phagocytaire s'affaiblit même en Allemagne et que, dans peu de temps, cette théorie sera généralement acceptée.

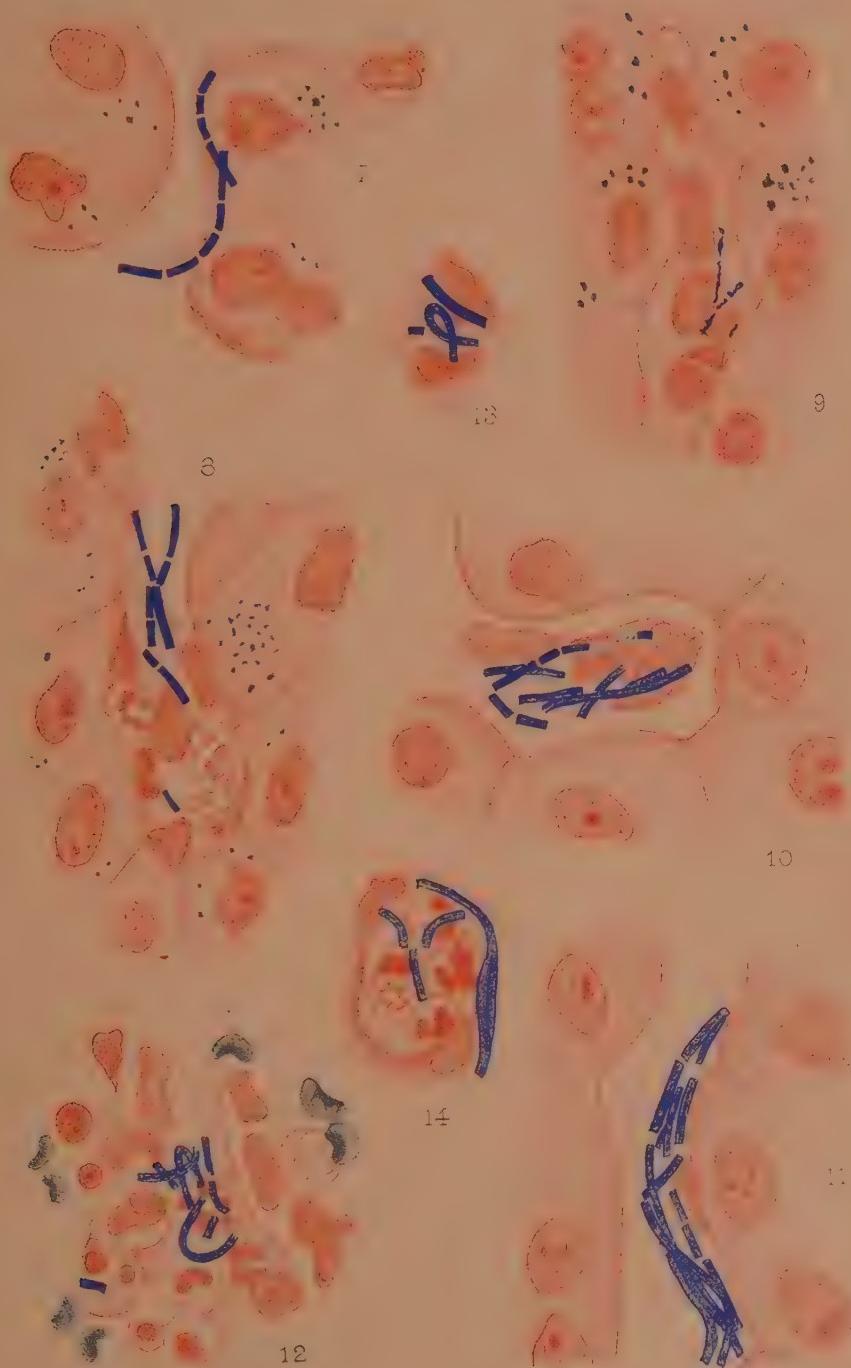
Les lecteurs de ces *Annales* qui connaissent les mémoires de M. Metchnikoff sur l'immunité peuvent me demander comment on peut concilier la théorie phagocytaire de l'immunité avec l'absence de la chimiotaxie négative des leucocytes. Je démontrerai, dans un article prochain, que la chimiotaxie négative n'est point nécessaire pour la théorie de l'immunité, et que quelques modifications peu essentielles dans la théorie de M. Metchnikoff sont tout à fait suffisantes pour la mettre complètement d'accord avec les faits réels.

Toutes les préparations sur lesquelles est fondée mon étude du charbon ont été faites à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de M. Metchnikoff. Je me sens obligé d'exprimer ici ma sincère reconnaissance à ce savant pour l'intérêt si vif qu'il a pris à mon travail. L'étude détaillée des préparations a été faite principalement à l'Institut de médecine expérimentale de Saint-Pétersbourg, dans le laboratoire de M. Nencki, auquel j'exprime aussi toute ma gratitude pour avoir mis à ma disposition les riches moyens d'étude que présente son installation.

---





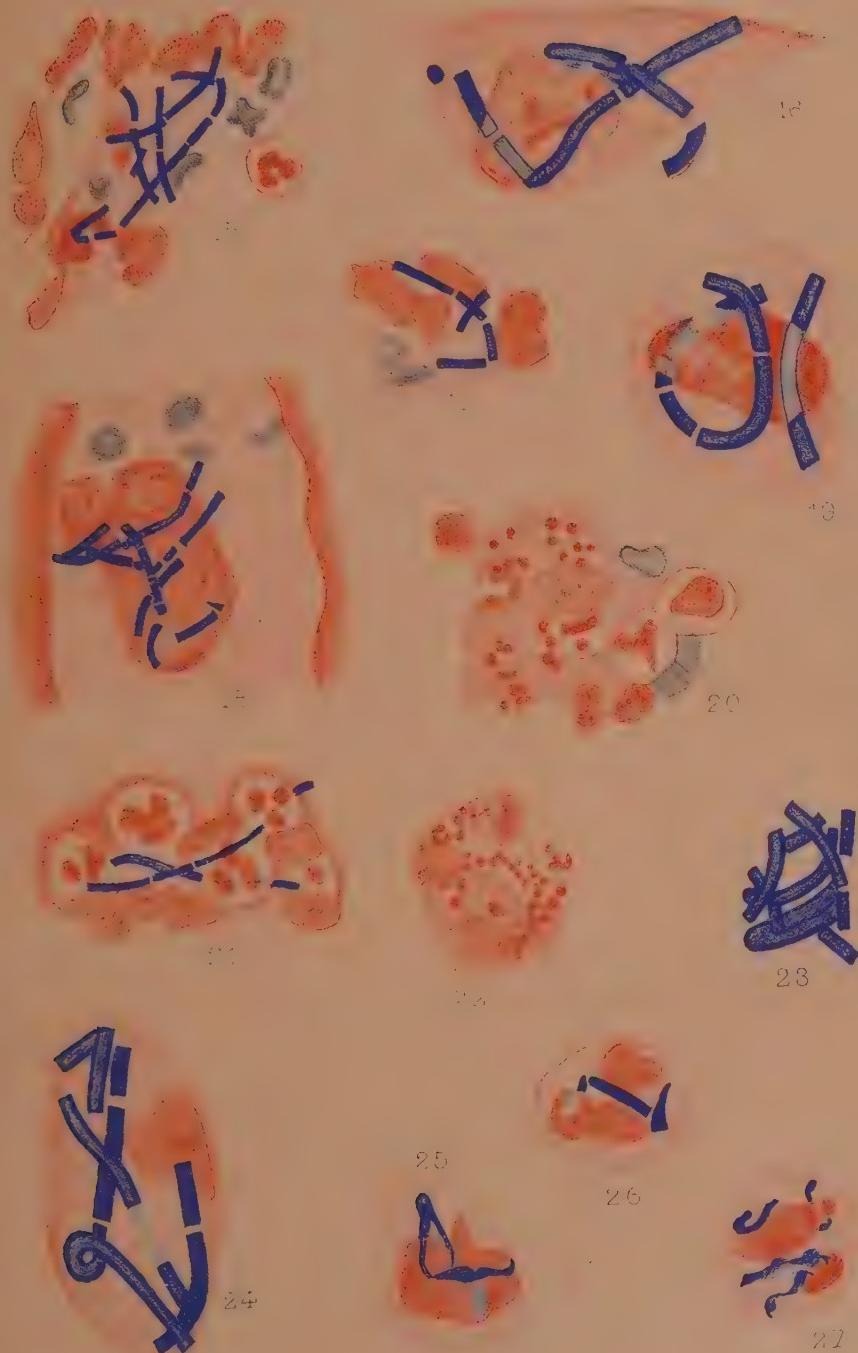


Dr B Werigo, del.

V. Roussel

Imp. A. Lafontaine & Fils, Paris.







## APPENDICES

## I

## QUANTITÉ TOTALE DE BACTÉRIES DANS LE FOIE ET DANS LA RATE

	Numéros des stades	Temps après l'injection	Quantité de bactéries dans le foie	Sur 10 champs de vision dans la rate
1 <sup>re</sup> PÉRIODE	—	2 1/2 m.	44,2	4,2
	—	5 m.	19,1	8,1
	—	7 1/2 m.	42,8	40,2
	—	10 m.	21,2	12,6
	—	15 m.	19,5	16,7
	—	20 m.	19	12,8
	—	40 m.	15,9	"
	1	4 h.	12,8	4,6
	2	2 h.	8,4	9,6
	3	3 h.	4,9	6,5
2 <sup>e</sup> PÉRIODE	4	4 h.	3,9	5,9
	5	6 h.	4,4	9,8
	6	8 h.	3,9	9,2
	7	10 h.	2,6	4,9
	8	12 h.	3,8	5,4
	9	14 h.	0,8	0,7
	10	13 h.	2,2	4,8
	11	14 h.	1,7	2,7
	12	17 h.	2,4	10,2
	13	18 h.	1,1	2,9
3 <sup>e</sup> PÉRIODE	14	19 h.	1,4	2,7
	15	26 1/2 h.	1,4	4,8
	16	45 h.	2,5	8,8
	17 { a	25 1/2 h.	4	23,5
	b	9 h.	8,9	13,4
	18 { a	20 h.	2,5	74
	b	7 h.	27,3	57,6
	19	21 h.	53,8	333
	20	27 1/2 h.	100	innombrables.
	21	46 h.	120	id
22 (agonie)		19 1/2 h.	presque innombrables.	id
23 (mort)		28 1/2 h.	innombrables.	id

## II

## BACTÉRIES DANS LE FOIE

Numéros des stades	Temps depuis l'injection	Pour cent de bactéries		
		dans les leucocytes	dans les macrophages hépat.	à l'état libre
1 <sup>e</sup> PÉRIODE	2 1/2 m.	13,8	86,2	—
	7 1/2 m.	23,4	76,6	—
	10 m.	47	83	—
	15 m.	44	86	—
	20 m.	45	85	—
	40 m.	48,5	81,5	—
	1 h.	21	79	—
	2 h.	23	73	—
	3 h.	36	64	—
	4 h.	40	60	—
	6 h.	37	63	—
	8 h.	27	73	—
	10 h.	48	52	—
	12 h.	33	67	—
	14 h.	38	62	—
	16 h.	41	59	—
	18 h.	35	65	—
	20 h.	52	48	—
	22 h.	42	58	—
	24 h.	54	46	—
	26 1/2 h.	44	86	—
	28 h.	43	82	5
2 <sup>e</sup> PÉRIODE	25 1/2 h.	44	79	7
	9 h.	20	80	—
3 <sup>e</sup> PÉRIODE	20 h.	10	84	6
	7 h.	47	73	10
19	21 h.	3	85	12
20	27 1/2 h.	7,5	72,5	20
21	16 h.	0,6	30,4	69

22 et 23. Presque toutes les bactéries sont à l'état libre.

III

## ÉTAT DES BACTÉRIES DANS LE FOIE

Numéros	Bactéries normales			Bactéries en voie de dégénérescence		Bactéries dégénérées	
	des stades	d. les leucoc.	d. les macroph.	à l'état libre	d. les leucoc.	d. les macroph.	d. les leucoc.
1	1 <sup>re</sup> PÉRIODE	8	12	—	7	30	6
2		6	7	—	11,5	32,5	7,5
3		7	12	—	48	26	41
4		7	6	—	45	21	48
5		7	8	—	22	33	8
6		4	6	—	45	22	44
7		10	4	—	21	16	17
8		3,5	6	—	8,5	10,5	21,5
9		4	1	—	5	44	32
10		6	4	—	21	13	44
11		2	4	—	11	1	22
12		6	2	—	20	9	26
13		2	2	—	14	12	26
14		10	2	—	28	16	16
15		7	23	—	3	33	4
16		1	25	—	5	16	7
17	2 <sup>e</sup> PÉRIODE	2	48	7	2	15	10
18		3	46	—	5	12	12
19	3 <sup>e</sup> PÉRIODE	1	35	6	3	18	6
20		6	50	40	3	40	8
21		2	71	12	1	4	0
22	Presque toutes les bactéries sont normales et se trouvent à l'état libre.	6,5	67	45,5	1	4,5	0
23		0,6	30,4	69	0	0	0

## IV

## BACTÉRIES DANS LA RATE

1<sup>e</sup> PÉRIODE2<sup>e</sup> PÉRIODE3<sup>e</sup> PÉRIODE

Numéros des stades	Temps depuis l'injection	Pourcentage des bactéries dans les leucocytes	Pourcentage des bactéries dans la pulpe de la rate
—	2 1/2 m.	41	89
—	5 m.	28	72
—	7 1/2 m.	32	68
—	10 m.	46	34
—	15 m.	50	50
—	20 m.	55	45
1	1 h.	42	58
2	2 h.	38	62
3	3 h.	57	43
4	4 h.	57	43
5	6 h.	50	50
6	8 h.	43	57
7	10 h.	67	33
8	12 h.	41	59
9	14 h.	67	33
10	13 h.	69	31
11	14 h.	28	72
12	17 h.	69	31
13	18 h.	42	58
14	19 h.	75	25
15	26 1/2 h.	45	85
16	45 h.	39	61
17 { a	25 1/2 h.	3	97 {
17 { b	9 h.	30	70 {
18 { a	20 h.	9	91 {
18 { b	7 h.	8,5	91,5
19			
20			
21	Presque toutes les bactéries se trouvent dans la pulpe et sont dans la plupart des cas complètement libres.		
22			
23			

## V

## ÉTAT DES BACTÉRIES DANS LA RATE

Numéros	Bactéries normales		Bactéries en voie de dégénérescence		Bactéries dégénérées	
	dans la pulpe	dans les leucocytes	dans la pulpe	dans les leucocytes	dans la pulpe	dans les leucocytes
1 <sup>e</sup> PÉRIODE	42	44	45,5	42,5	30,5	18,5
	43	6	20	10	29	22
	46	25	16	22	41	40
	10,5	7	20	33,5	42,5	46,5
	46	8	22	17	42	25
	28,5	9	13	17	45,5	47
	41	19	8	22	44	26
	36	11	11	7	42	23
	3	5	10	20	20	42
	10	12	13	27	8	30
2 <sup>e</sup> PÉRIODE	56	5	10	8	6	45
	7	15	4	21	49	34
	24	8	18	4	16	30
	6	11	12	30	7	34
	61	6	15	3	9	6
	41	6,5	6,5	5	43	28
	a 84	4,5	10	0,5	3	1
	b 63	25,5	6	2	3,5	3
	a 82	6	7	3	2	0
	b 82	3,5	3	4	4	3,5
19						
20	Presque toutes les bactéries sont normales et se trouvent					
21						
22	dans la pulpe à l'état libre.					
23						

# UNE ÉPIZOOTIE ET UNE ÉPIDÉMIE AIGUËS DE RAGE

à MADÈRE,

PAR LE DR GOLDSCHMIDT.

L'éclosion successive d'une épidémie de rage dans un pays où cette maladie a toujours été inconnue, est chose si rare, peut-être même si unique, que je voudrais donner ici l'histoire de ce qui s'est passé récemment à Madère. Cette possession portugaise, découverte au commencement du xv<sup>e</sup> siècle, était restée indemne de rage. Aucune publication, et elles sont nombreuses, ne signale de cas de cette maladie, ni à Funchal, capitale de l'île, ni dans les environs; et comme l'île n'a que huit cents kilomètres carrés et que la population est très dense, aucun cas de rage n'a de chances de rester ignoré des autorités compétentes, auxquelles la maladie est bien connue, du fait qu'elle est endémique sur le continent portugais.

Le nombre des chiens a toujours été très grand à Madère, mais difficile à indiquer, faute d'un recensement. On reste au-dessous du vrai chiffre en admettant, pour la population campagnarde et citadine, un chien par deux *feux* de six personnes. Pour une population de 130,000 habitants, cela ferait 11,000 chiens<sup>1</sup>. En dehors de la capitale, qui contient 25,000 habitants, il n'y a que des villages, clairsemés et peu populeux. La population rurale, très dense, est éparpillée sur tout le territoire cultivable; chacun se bâtit une chaumière sur son petit lopin de terre, qui suffit rarement à l'entretien d'une nombreuse famille. Malgré sa pauvreté et la sécurité proverbiale de l'île, le paysan reste méfiant, vit dans la crainte des voleurs et se protège par ses chiens. Vers la côte, où l'eau d'irrigation ne manque pas, ces propriétés lilliputtiennes se touchent. En montant vers les régions arides, elles s'espacent et sont séparées par des ravins profonds. J'insiste sur ces détails topographiques pour les mettre

1. Le nombre des chiens de l'Europe centrale est très élevé : on comptait en 1846 en France trois millions et demi de chiens. Il y a en ce moment en Europe un chien pour environ 16 habitants.

en regard du caractère explosif de l'épizootie, qui a apparu presque simultanément à Funchal et dans les paroisses les moins accessibles de l'île.

Les chiens se nourrissent comme ils peuvent, ordinairement d'une façon miserable. La race est loin d'être pure : c'est presque toujours le type du chien errant, produit d'un croisement de hasard, rarement un peu anobli par l'introduction d'un meilleur sang. Malgré ces conditions d'abandon, la rage était inconnue à Madère comme elle l'est encore aux Canaries et dans l'Afrique tropicale. Aux premiers jours du mois de juin 1892, on entendit tout à coup parler d'une « nouvelle » maladie des chiens, qui les emportait en quelques jours avec des symptômes qu'on ne pouvait rapporter qu'à la rage. Mais la sécurité de ce côté semblait si assurée, et d'un autre côté l'acuité de la maladie était telle, qu'on écarta tout d'abord ce soupçon, dont la réalité ne fut démontrée que plus tard, à la suite d'inoculations réussies.

Après une période d'excitation, la paralysie apparaissait au bout de trois à quatre jours chez les chiens, qui devenaient mordreurs, même pour leurs maîtres. Le nombre des personnes mordues devint bientôt très grand : mais on ne croyait pas à la rage, et personne ne s'occupait de ces morsures.

Dès la fin du mois de juin, et surtout dans la première quinzaine de juillet, des rapports venus de tous les coins de l'île signalisaient l'éclosion de la même maladie chez les chiens, les chèvres et les chats.

Chez les chiens, l'incubation durait en moyenne vingt-cinq à trente jours et la maladie quatre à cinq jours. Pendant la période aiguë de l'épidémie (trois mois), on releva trois cents cas de mort chez les chiens de la partie méridionale, composant environ la moitié de l'île, et plus de 1,000 chiens suspects furent abattus au dépôt municipal.

On n'a constaté qu'un seul cas de guérison d'une rage déclarée, et je m'empresse de le rapporter d'après des informations que je dois à senhor Tierno, vétérinaire du district de Funchal, auquel j'adresse tous mes remerciements pour l'assistance utile qu'il a bien voulu me prêter dans ces recherches.

Chienne de trois ans, inféconde, est devenue triste et a cessé de manger le 15 août 1892 ; paralysie, le 16, de la mâchoire inférieure. Beaucoup de bavé et, depuis le 17, hurlement rauque continu. Après cinq jours, para-

lysie complète, sauf pour la queue, que la bête agite quand elle voit son maître. Dysphagie considérable : c'est avec de grands efforts qu'elle avale le bouillon que son maître, muni de gants<sup>s</sup> de gros cuir, lui verse dans la bouche. La paralysie de la mâchoire dure un mois, pendant lequel la bête continue à être nourrie de bouillon de poulet et de viande hachée. La diminution des symptômes paralytiques est accompagnée du retour à l'état normal de la langue, jusque-là noire et enflée.<sup>t</sup> La paralysie générale n'a disparu qu'au bout de quatre mois; mais, après six mois, il y avait encore une légère gêne dans le mouvement du cou et de l'épaule droite.

Aucun cas nouveau n'a été signalé depuis les premiers jours de décembre 1892, et la durée de l'épidémie peut ainsi être fixée à six mois, dont les deux derniers n'ont compté que très peu de cas.

Les autres animaux ont été peu atteints. Je n'ai pu recueillir, à Funchal et dans les environs, que six cas parmi les chats, quatre parmi les porcs et six parmi les chèvres et boucs. Dans l'espèce bovine, il n'y a eu que deux cas, contestables.

Malheureusement, la population de l'île a été fortement éprouvée. Il y a eu 9 morts sur les 60,000 habitants des paroisses méridionales (Funchal, Santa-Cruz et Machico); sur la population de la France, cela ferait 4,500 morts. Le dernier cas mortel fut signalé en novembre 1892. Les journaux ont pourtant cité un nouveau cas de mort survenue le 14 septembre 1893 sur un enfant de neuf ans, mordu neuf mois auparavant.

Cette épidémie n'est certainement pas née sur place, et doit avoir été importée par quelque chien venu du continent et débarqué à l'insu de la douane, pourtant très sévère. Celle-ci n'a relevé que l'entrée d'un chien arrivé de Lisbonne, le 8 mai 1892, et mort rabique le 23 juillet 1892, après une maladie de 9 jours, un peu plus longue par conséquent que la moyenne pour les chiens indigènes (4 à 5 jours). Mais la maladie, ayant éclaté au commencement de juin, doit avoir une autre origine : un chien errant a sans doute parcouru l'île, mordant les chiens du pays, chez lesquels la maladie a évolué plus vite que chez leurs congénères du continent. C'est un nouvel exemple de l'augmentation d'intensité que subit une maladie épidémique, quand elle arrive dans un pays neuf, et on peut le rapprocher des exemples classiques de l'apparition de la rougeole aux îles de Far-Oer et du choléra en Europe.

A Madère, la rage, après sa rapide explosion, s'est éteinte en

peu de temps, grâce aux mesures prises, et on n'en a signalé aucun nouveau cas chez les chiens depuis les premiers jours de décembre 1892 jusqu'à la fin de 1893. J'ai attendu pour faire cette publication, précisément pour pouvoir démontrer la possibilité de se débarrasser d'un seul coup d'une aussi terrible maladie par l'extermination impitoyable de tous les chiens malades ou suspects. La police a rigoureusement imposé l'emploi de la muselière et abattu tous les chiens qui n'en avaient pas. Après plus d'une année d'interruption, il n'y a plus guère à redouter des réapparitions de l'ancienne épidémie, à la suite d'une longue incubation, et l'île va retrouver son ancienne sécurité.

Reste le danger d'une longue incubation chez l'homme. La gravité de l'épidémie chez les habitants a marché parallèlement à celle de l'épizootie. Les premières victimes ont été deux enfants, morts à deux jours de distance, à la fin d'août, après une incubation de trente-huit à quarante jours, et une durée de maladie de trois à quatre jours. La moyenne des durées d'incubation a été entre quarante et soixante jours. On en a signalé une de neuf mois, mais je ne peux pas en garantir l'authenticité. Peut-être y a-t-il encore, en incubation, des cas retardataires ; mais cela est bien peu probable, étant donné que le dernier cas avéré d'hydrophobie humaine date de plus de huit mois.

Le traitement des malades n'a donné aucun résultat. L'un d'entre eux est venu se faire soigner à l'Institut Pasteur et se porte bien depuis un an.

Les autopsies faites par M. Tierno, et publiées dans *l'Agricultura portuguese*, Lisboa, t. IV, n° 92, témoignent qu'au moment où l'épidémie avait son caractère le plus aigu, on relevait des symptômes de gastro-entérite, de péritonite et d'inflammation générale des organes abdominaux. L'inoculation de la moelle aux cobayes et lapins a toujours donné des résultats positifs.

En résumé, nous voyons par ces faits : 1<sup>o</sup> que la rage n'est pas spontanée ; 2<sup>o</sup> qu'elle revêt une très grande acuité, quand elle arrive dans un pays indemne ; 3<sup>o</sup> qu'on peut l'en faire disparaître en exterminant tous les chiens malades ou suspects ; 4<sup>o</sup> que la rage du chien guérit parfois spontanément ; 5<sup>o</sup> que l'incubation et la durée de la rage dans les épidémies aiguës sont moins longues que dans les cas endémiques.

## REVUES ET ANALYSES

---

### RÉPONSE À QUELQUES CRITIQUES DE LA THÉORIE DES PHAGOCYTES

#### REVUE CRITIQUE

---

Il n'est plus besoin, comme il y a quelques années, de reprendre la théorie des phagocytes dans son ensemble, pour en soutenir les principes. On peut considérer comme généralement admis que l'organisme de l'homme et de la grande majorité des animaux possède un moyen de défense contre les microbes pathogènes dans l'ensemble de ses éléments phagocytaires. Il est aussi généralement admis que les phagocytes sont en état d'englober les microbes vivants et virulents, et de les tuer et digérer dans leur intérieur. Je n'ai pas besoin de citer ici les témoignages nombreux, accumulés pendant ces dernières années; je me bornerai seulement à rappeler que les trois séances que la Société pathologique de Londres a consacrées, au printemps de 1892, à la discussion des questions d'immunité et de phagocytose, ont abouti à un résultat qu'une note du *Deutsche medicinische Wochenschrift* (1892, p. 296) résume en ces termes: « La majorité des auteurs s'est prononcée en principe pour la théorie de la phagocytose. »

Mais bien que cette théorie soit acceptée en général, il reste encore un certain nombre de points sur lesquels on n'est pas d'accord. De temps en temps il surgit quelque objection d'ordre plus ou moins particulier, et il s'accumule ainsi toute une série de données sur lesquelles il est utile de s'expliquer.

Nous donnons dans cette Revue la première place à un travail de M. Kurth Müller sur le charbon des rats, travail exécuté avec un soin tout particulier sous la direction de M. Eberth, à Halle.

On se rappelle sans doute que le charbon des rats a été pour ainsi dire la pierre de touche des théories de l'immunité. C'est lui qui a été le point de départ des théories humorales de M. Behring, et qui a fourni à M. Franck des armes contre la théorie des phagocytes.

Cette question du charbon des rats a été débattue dans une série d'articles (dont deux ont paru dans ces *Annales*, t. IV et V). M. Kurth

Müller lui a consacré toute une monographie, publiée d'abord dans une série d'articles des *Fortschritte der Medicin*, 1893, nos 8, 9, 11, 12, 13, 14 et 15. Faites sur plus de 300 rats, dont la généalogie a été soigneusement établie, les recherches de M. Müller ont porté en grande partie sur les phénomènes intimes qui se passent dans les tissus de ces animaux, soumis à l'infection charbonneuse.

M. K. Müller a constaté, comme beaucoup de ses prédecesseurs, que les rats, quoique moins sensibles au charbon que les autres rongeurs de laboratoire, sont cependant loin d'être réfractaires vis-à-vis de la bactéridie. Sur 221 rats, inoculés une ou plusieurs fois (jusqu'à six) avec le bacille charbonneux, 6 seulement ont résisté à toutes les épreuves. La nourriture animale, ainsi que le traitement avec l'extrait de viande de Liebig, ont augmenté la résistance de ces animaux vis-à-vis de la bactéridie.

Mais lorsque M. K. Müller a voulu pénétrer dans le mécanisme de cette résistance de l'organisme des rats, et s'est demandé si les phagocytes y jouaient un rôle quelconque, il est arrivé à un résultat absolument négatif. Pour M. Müller, les leucocytes qui s'accumulent en grand nombre autour des points envahis par la bactéridie ne contribuent pas plus à la résistance des rats qu'un grand nombre d'autres éléments des tissus, et toujours à titre de cellules sécrétant des substances qui détruisent les bacilles. Cette déduction est basée sur cette observation de M. Müller que, malgré l'abondance des leucocytes dans les foyers infectieux, les bactérides dégénèrent en dehors des cellules et ne sont jamais englobées dans l'intérieur de celles-ci. Ce résultat a été d'abord acquis avec les organes des rats morts du charbon. Les bactérides ont été trouvées dans des vacuoles du tissu hépatique, mais jamais dans l'intérieur des cellules.

M. K. Müller dit que, dans cette question de la résistance, son attention s'était surtout portée vers l'étude des organes des rats morts du charbon, et il avoue qu'après avoir obtenu avec eux des résultats négatifs, c'est avec un parti pris (*etwas voreingenommen*) qu'il s'est mis à examiner le processus local chez les rats réfractaires. L'observation a vite confirmé son scepticisme et les bactérides dégénérées ont été toutes trouvées en dehors des cellules. M. K. Müller reconnaît lui-même que cette partie de son travail n'est pas aussi complète qu'il l'aurait voulu.

Je n'ai pas besoin d'insister ici sur le côté logique de la question, et d'arguer contre la prémissse de M. K. Müller que les rats morts charbonneux devaient absolument présenter des phénomènes de phagocytose. Cette discussion devient inutile du moment que dans ces conditions *la phagocytose est tout ce qu'il y a de plus manifeste*. Seule-

ment, comme je l'ai longuement développé dans mon mémoire sur le charbon des rats (ces *Annales*, 1890, p. 193) ce sont surtout les macrophages et non les leucocytes polynucléaires (microphages) qui luttent contre la bactéridie dans le foie et la rate, viscères étudiés surtout par M. K. Müller. Il n'y a pour moi aucun doute que les vacuoles renfermant des bactérides, décrites par mon adversaire, ne soient autre chose que ces grandes vacuoles si nombreuses dans l'intérieur des macrophages du foie et de la rate des rats morts du charbon.

M. K. Müller a été victime de l'erreur dans laquelle sont tombés déjà plusieurs observateurs. Étudiant la phagocytose, il a cherché les leucocytes chargés de bactérides, et il a laissé passer inaperçus les macrophages, bien autrement remarquables que les leucocytes polynucléaires. Déjà, à la lecture de la partie historique du mémoire de M. K. Müller, on est surpris que ce savant ne mentionne point mes recherches sur la réaction macrophagique des rats; mais cette surprise devient plus grande encore lorsque, dans l'exposé de ses recherches microscopiques, on ne trouve rien se rapportant aux macrophages du foie et de la rate. Quoique j'aie tâché, dans le mémoire cité, de décrire et de représenter ces phagocytes de la façon la plus complète, je dois dire qu'en réalité on trouve des formes encore plus compliquées que celles que j'avais dessinées. Souvent on observe dans le foie de grands amas de bactérides normales et dégénérées, à côté de leucocytes polynucléaires se colorant plus ou moins bien. On trouve ainsi le tableau, décrit par M. K. Müller, de bacilles morts entre les leucocytes réunis en amas; mais un examen plus approfondi nous apprend aussitôt que ni les bacilles, ni les leucocytes ne sont libres, et que les uns comme les autres se trouvent dans l'intérieur de macrophages souvent colossaux, avec leur noyau si caractéristique.

Non seulement j'ai étudié cette phagocytose macrophagique à maintes reprises, mais j'ai pu la montrer à un grand nombre d'autres observateurs. Des préparations du foie de rats charbonneux servent au cours de microbie à l'Institut Pasteur comme démonstration de la réaction des macrophages. Pendant mon séjour à Zurich, dans l'été de 1890, j'ai eu l'occasion de montrer quelques-unes de ces préparations à MM. Klebs, IIanau et Lubarsch, qui n'ont pas hésité à reconnaître que les bactérides étaient bien dans l'intérieur des macrophages.

Si M. K. Müller n'a pu constater la phagocytose des leucocytes polynucléaires au point d'introduction du virus chez des rats résistants, cela tient sûrement aux circonstances déjà mentionnées plus haut. M. K. Müller a de plus eu tort de ne pas avoir répété mes expériences sur l'inoculation des bactérides dans la chambre antérieure de l'œil des rats, car dans ces conditions, la phagocytose microphagique

s'observe avec la plus grande facilité. J'ai eu souvent occasion de montrer cet exemple d'activité phagocytaire aux élèves du cours de l'Institut Pasteur. M. de Christmas qui, comme on sait, a été le premier ànier le rôle des phagocytes dans le charbon des rats, a pu également se convaincre de la réalité du phénomène sur mes préparations de l'exsudat de l'œil. M. Franck, qui soutenait autrefois<sup>1</sup> que, chez les rats inoculés avec le charbon, la phagocytose faisait complètement défaut, a pu également observer ce phénomène sur une de mes préparations que je lui avais envoyée. Voici comment il s'exprime dans sa lettre : « La préparation envoyée (il s'agit d'une préparation de l'exsudat de l'œil d'un rat résistant au charbon) montre avec évidence les bacilles intracellulaires. »

Je dois rappeler encore que plusieurs autres observateurs, comme MM. Hess et Sawtschenko, ont également constaté la phagocytose chez des rats inoculés avec le bacille charbonneux<sup>2</sup>. On peut donc considérer cette question comme *définitivement résolue* dans un sens tout à fait opposé à celui de M. K. Müller. Le charbon des rats, au lieu de présenter une exception, peut servir comme exemple de phagocytose.

M. Hankin a énoncé une thèse (*Centralb. f. Bakter.*, 1892, XII, nos 22, 23) d'après laquelle « les cellules de l'organisme luttent non seulement en dévorant les microbes, mais encore par l'intermédiaire d'autres cellules, caractérisées par la présence de granulations eosino-philes et sécrétant des substances bactéricides ».

4. *Centralb. f. Bakteriologie*, 488.

2. Je n'ai pas besoin de m'arrêter sur les résultats négatifs de certains observateurs, comme MM. Frank et Lievin, parce que leurs données sont infirmées par les résultats positifs cités plus haut. M. Lievin, un de mes adversaires en Russie, a cru tout récemment (*v. Vratch*, 1893, pp. 4105 et 4146) pouvoir nier le rôle des phagocytes dans le charbon de l'homme, et cela bien que, dans neuf cas étudiés par lui, il ait trouvé des phagocytes renfermant des bactéries. Si M. Lievin interprète ses observations dans un sens défavorable à la théorie des phagocytes, cela tient en partie à ce qu'il ignore un des principaux travaux sur le sujet, celui de M. Lubarsch (*Zeitschr. für klin. Med.*, t. XIX, 1891). Cet auteur considère comme hors de doute que la destruction des bactéries dans le charbon humain est parallèle à la phagocytose.

M. Lievin, si résistant à admettre la phagocytose malgré ses propres constatations, accepte sans le moindre scrupule (p. 4148) la propriété bactéricide du serum sanguin de l'homme vis-à-vis du bacille charbonneux, et cela sans l'appui d'une seule expérience, et en dépit des résultats négatifs de M. Stern (*Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XVIII), dont il ignore le travail, comme celui de M. Lubarsch.

M. Lievin va même si loin que, pour expliquer la présence des bactéries dans les phagocytes endothéliaux du foie, il suppose, vu l'immobilité de ces cellules, que les bacilles pénètrent d'eux-mêmes dans leur intérieur. Or, il est connu depuis longtemps que ces cellules englobent des corps inertes (poudres de carmin bactéries tuées, etc.) par l'intermédiaire de leurs appendices mobiles.

Dans une Revue publiée en janvier 1893 (ces *Annales*, t. VII), j'ai tâché de démontrer que cette tentative pour diminuer le rôle des phagocytes n'était point justifiée.

M. Hankin vient de répondre à mes objections (*Centralbl. f. Bakter.*, t. XIV, n° 25, 23 déc. 1893). Il persiste à affirmer que les granulations se colorant par l'éosine fournissent la substance bactéricide des humeurs, sans cependant appuyer cette conclusion par des arguments nouveaux.

Contre mon objection principale que l'humeur aqueuse (qui ne renferme guère de cellules à granulations éosinophiles) exerce une action bactéricide aussi manifeste que le sang, M. Hankin invoque deux arguments : 1<sup>o</sup> l'humeur aqueuse est un produit de sécrétion cellulaire; 2<sup>o</sup> ce liquide n'est bactéricide que pour le bacille typhique. Mais l'humeur aqueuse, quoique de sécrétion cellulaire, ne peut être nullement attribuée à l'action des cellules à granulations éosinophiles. M. Hankin n'essaie même pas de formuler une affirmation semblable, et cependant c'est le point essentiel de la question. D'un autre côté, il est inexact que l'humeur aqueuse ne soit pas bactéricide pour d'autres bactéries que le bacille typhique. Dès les premières recherches sur la propriété bactéricide des liquides de l'organisme, il a été constaté que l'humeur aqueuse détruit les bacilles charbonneux. Ce fait a été confirmé par M. Buchner et par moi-même dans un travail publié dans le *Journal of pathology*, 1892, n° 1, p. 13. M. Hankin paraît ignorer cet article, dans lequel j'ai réuni les données sur la propriété bactéricide de l'humeur aqueuse, et dans lequel j'ai mentionné aussi l'inexactitude des affirmations de M. Gamaleïa sur l'humeur aqueuse des moutons vaccinés contre le charbon, affirmations que M. Hankin accepte.

Lorsque M. Hankin invoque le fait que certains microbes donnent des cultures dans l'humeur aqueuse des animaux réfractaires, cela n'infirme pas du tout ma critique. On sait bien que le sang et le sérum sanguin finissent, comme l'humeur aqueuse, par donner des cultures, mais cela après une période de manifestation du pouvoir bactéricide.

Ma première objection contre M. Hankin, à savoir que la propriété bactéricide s'observe dans un milieu privé de granulations éosinophiles, persiste donc dans son intégrité.

Ma seconde objection contre la théorie de M. Hankin est basée sur le fait que les bactéries sont englobées par les phagocytes vivants et non tués par une action préalable des « alexines ». Ce fait a été constaté si souvent qu'il est inutile d'insister davantage sur lui. Des bactéries englobées par des phagocytes résistants sont tuées et digérées par ces cellules. Mais si les phagocytes remplis de microbes meurent, les bactéries se développent dans l'intérieur de ces cellules

et pullulent dans le liquide de l'exsudat, non gênées par les « alexines ». Ce fait, qui démontre l'action bactéricide des phagocytes, rejette en même temps toute théorie sur le pouvoir microbicide des liquides dans l'organisme.

Ma troisième objection consiste dans la constatation du fait que les phénomènes de phagocytose et de digestion intra-cellulaire des microbes s'observent chez les invertébrés, qui n'ont pas de grains éosinophiles dans leurs cellules. Je puis étendre ce résultat même à certains vertébrés inférieurs, qui n'ont pas de grains éosinophiles, et dont les phagocytes détruisent une quantité de microbes.

Mais, en dehors de toutes ces objections, je dois insister sur ce que M. Hankin n'a jamais fourni de preuve du caractère sécrétoire des cellules à grains éosinophiles. Il considère ces grains comme des produits de sécrétion, sans jamais avoir appliqué les méthodes ingénieuses de M. Heidenhain et d'autres physiologistes, ni fourni de données précises sur l'origine des granulations éosinophiles. Mes propres observations m'ont montré que ces grains peuvent se développer au dépens des particules ingérées par des phagocytes et, entre autres, au dépens des microbes. Ainsi j'ai vu, dans des cas de phagocytose très prononcée chez des cobayes inoculés avec le vibron cholérique, que ces bactéries, sans perdre leur forme spirale, se transforment en corps fixant l'éosine. Le fait que les granulations vitellines et les plaques d'aleurone se colorent également par cette couleur, renforcent la supposition que les grains éosinophiles représentent un dépôt nutritif accumulé dans les phagocytes.

A la fin de sa réplique, M. Hankin invoque en faveur de sa théorie le mémoire de MM. Kanthack et Hardy sur la destruction des bacilles charbonneux par les leucocytes de la grenouille. Comme ce mémoire n'a paru jusqu'à présent que sous forme de notice préliminaire (*Proceedings of the R. Soc. London*, 1892, p. 267), il est impossible d'en faire la critique détaillée. Mais puisque M. Hankin lui attribue une grande importance dans la question qui nous occupe, je suis obligé de lui donner quelques explications.

Les recherches de MM. Kanthack et Hardy, réunies dans leur note, se rapportent, — pour ce qui concerne notre sujet, — uniquement à l'observation des phénomènes dans des gouttes suspendues de lymphé des grenouilles, à laquelle on a ajouté quelques bactéridies. Ces auteurs ont vu que les cellules éosinophiles étaient les premières à s'approcher des bacilles, et que les vrais phagocytes n'intervenaient que plus tard. Pendant une seconde période, les deux espèces de leucocytes se fusionnent et constituent des vrais plasmodes, détruisant les bactéridies. Les grains éosinophiles four-

niraient ainsi les substances bactéricides primaires; les phagocytes dans ces conditions n'auraient qu'à digérer les microbes déjà rendus complètement inoffensifs.

La phagocytose des grenouilles, infectées avec la bactéridie, a déjà été souvent l'objet de recherches scientifiques. Dans son premier travail de bactériologie, resté si célèbre, M. Koch a décrit des bacilles charbonneux dans l'intérieur des cellules. Plus tard cette phagocytose a été observée et photographiée dans l'Atlas de MM. C. Fränkel et R. Pfeiffer (pl. XXI). Eh bien, ces auteurs ont-ils jamais vu, dessiné ou photographié des plasmodes, provenant d'un fusionnement des cellules éosinophiles avec des phagocytes? Il est évident que ces plasmodes de MM. Kanthack et Hardy sont uniquement des produits artificiels, développés dans les conditions particulières (observation dans des gouttes suspendues), dans lesquelles se sont placés ces auteurs. Moi-même je me suis occupé à plusieurs reprises des phénomènes de la phagocytose des grenouilles, et je puis affirmer que les phénomènes se passent tout autrement que dans les gouttes de mes contradicteurs. On voit bien que ce sont des phagocytes isolés qui s'incorporent des bactérides parfaitement intactes, et dont la vitalité peut être démontrée comme je l'ai déjà fait dans mon mémoire publié en 1888, dans les *Archives de M. Virchow*.

Si on étudie la phagocytose chez les grenouilles en hiver, époque où les leucocytes éosinophiles sont fréquentes dans la lymphe, on éprouvera quelquefois une certaine difficulté pour éliminer le rôle de ces cellules. Mais alors on n'a qu'à inoculer les bacilles charbonneux dans la chambre antérieure de l'œil des grenouilles. Dans l'exsudat qui se produit, il ne pénètre qu'un petit nombre de leucocytes éosinophiles, et cependant la phagocytose, exercée par des vrais phagocytes, est des plus marquées. En même temps on pourra facilement constater la vitalité des bactérides dans cet exsudat.

Il n'est donc nullement possible de tirer des observations de MM. Kantack et Hardy une preuve quelconque en faveur de la théorie des alexocytes de M. Hankin, qui se trouve en plein désaccord avec un grand nombre de faits bien établis.

EL. METCHNIKOFF.

---

Le Gérant : G. MASSON.

---